

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A. O. 1883

THÈSE
DE DOCTORAT ÈS SCIENCES PHYSIQUES
PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE PARIS

POUR OBTENIR
LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR
Monsieur MICHEL MAUMY

SUJET DE LA THÈSE : « ÉTUDE DE LA TAILLE DU CYCLE FORMÉ DANS DES RÉACTIONS
RADICALAIRES. »

Soutenue le 20 décembre 1967 devant la Commission d'examen.

MM. H. NORMANT *Président.*
M. JULIA }
J. RIGAUDY } *Examineurs.*

IMPRIMERIE DURAND
28-LUISANT

—
1969

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A. O. 1883

THÈSE
DE DOCTORAT ÈS SCIENCES PHYSIQUES
PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE PARIS

POUR OBTENIR
LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

PAR
Monsieur MICHEL MAUMY

SUJET DE LA THÈSE : « ÉTUDE DE LA TAILLE DU CYCLE FORMÉ DANS DES RÉACTIONS
RADICALAIRES. »

Soutenue le 20 décembre 1967 devant la Commission d'examen.

MM. H. NORMANT *Président.*
M. JULIA }
J. RIGAUDY } *Examineurs.*

IMPRIMERIE DURAND
28-LUISANT

—
1969



N° 418. — Cyclisation radicalaire.

X (*). — Cyclisation de radicaux libres δ -éthyléniques diversement substitués.
Étude de la taille des cycles engendrés (),**

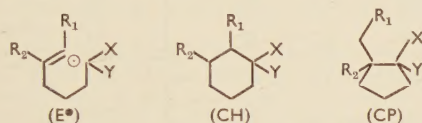
par Marc JULIA et Michel MAUMY.

(E.N.S.C.P., II, Pierre et Marie-Curie, Paris, 5^e.)

(Manuscrit reçu le 20.12.68.)

On a synthétisé une série de cyano-esters, malonates, acétylacétates, esters, nitriles, cétones, aldéhydes... portant en ε une double liaison diversement substituée. La cyclisation provoquée par les initiateurs radicalaires fournit en général des mélanges de produits cycliques dont les proportions varient beaucoup avec la nature des groupes portés par le carbone radicalaire. On obtient dans des cas extrêmes uniquement le dérivé cyclopentanique ou le dérivé cyclohexanique.

Dans nos communications préliminaires (1, 2, 3), nous avons indiqué les données de la littérature concernant les réactions de cyclisation de radicaux libres insaturés. Nous avons surtout mis l'accent sur les cas des radicaux δ - ε éthyléniques du type $E^\bullet$ qui peuvent donner naissance à des composés cyclohexaniques (CH) ou cyclopentaniques (CP).

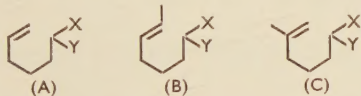


Au premier examen, il semblait apparaître une opposition entre les constatations initiales (4) faites sur des cyano-esters ($X = CN$, $Y = COOEt$) qui conduisaient généralement aux seuls dérivés CH et les résultats enregistrés (5 à 9 et 73 à 80) avec des radicaux hydrocarbonés ($X = Y = H$) qui se cyclisaient avec une très large prédominance du dérivé CP. On se limite ici aux cycles carbonés bien que le problème se pose aussi dans la formation d'hétérocycles.

Dans cette première partie de notre travail nous avons essentiellement cherché s'il existait une relation entre la structure de la molécule éthylénique (E) et la taille du cycle obtenu après fermeture radicalaire. Pour cela, nous avons :

1° fait varier les substituants X et Y du carbone radicalaire en adoptant des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs connus pour les stabilisations qu'ils apportent aux radicaux libres carbonés (10);

2° fait varier la substitution de la double liaison (R_1 et R_2) en étudiant successivement les insaturations vinyliques terminales mono et disubstituées (A et C) et non terminale trans (B).



Tous les résultats rassemblés dans le tableau I ont été enregistrés après avoir traité des composés éthyléniques (E) en solution diluée dans le cyclohexane par le peroxyde initiateur choisi. Ces résultats révèlent l'importance considérable des substituants X et Y et des substituants de l'insaturation, tant sur le rendement global en produits cyclisés que sur la taille des cycles formés.

I. — Influence sur le rendement global :

On constate que plus il est facile de créer le radical libre éthylénique $E^\bullet$ plus le rendement global en produits cycliques est élevé; ainsi les radicaux disubstitués (radicaux les plus stabilisés) qui sont engendrés facilement dans des conditions douces (peroxyde de benzoyle à 81 °C dans le cyclohexane à reflux) sont également ceux qui se cyclisent avec les meilleurs rendements (35 à 90 %). Les radicaux $E^\bullet$ monosubstitués (ex : nitriles, esters, cétones...) sont les plus difficiles à engendrer (les conditions précédentes se sont toujours révélées inefficaces et il faut avoir recours au peroxyde de ditertiobutyle vers 140 °C), ils sont également ceux qui conduisent aux plus médiocres rendements (15 à 30 %). On observe en outre (tableau I) que l'emploi d'une même quantité de peroxyde de benzoyle conduit à des rendements de l'ordre de 75 % pour les cyano-esters et les dinitriles, de 20 % pour les β céto-esters et de 10 % seulement pour les malonates. Ce rendement global décroît toujours, dans des conditions opératoires équivalentes, dans le sens : CN , $COOEt$ et CN , $CN > COCH_3$, $COOEt > COOEt$, ordre conforme à celui des réactions d'addition intermoléculaires ainsi qu'aux pouvoirs stabilisants des groupements X et Y qu'indique habituellement la littérature (12, 13, 14). Il semble que plus le radical libre éthylénique ($E^\bullet$) est stabilisé, plus il est laissé de temps à la double liaison pour venir participer à son sort, donc plus la cyclisation est favorisée par rapport aux réactions parasites comme l'addition de l'initiateur ou de radicaux secondairement formés à partir du solvant (ex : radical cyclohexyle).

Réactions secondaires.

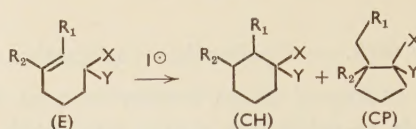
Dans les cas où le premier radical $E^\bullet$ est difficile à engendrer (malonates et composés monosubstitués), nous avons été conduit à utiliser de fortes proportions (0,5 à 1 mole/mole) de peroxyde de ditertiobutyle, ce qui explique qu'on ait alors isolé du dicyclohexyle (tableau V) et des produits d'addition du cyclohexane sur la double liaison, tout spécialement dans les cas de doubles liaisons terminales vinyliques (séries A et C).

La littérature récente (15) indique quelques exemples de cette alcoylation radicalaire. Dans quelques cas où cette réaction concurrente de la cyclisation devient particulièrement importante nous avons isolé et étudié ces produits d'alcoylation : ainsi le malonate **16** conduit au méthyl-5 cyclohexyl-6 diéthoxycarbonyl-1,1 hexane **37** et l'hexanol **25** au cyclohexyl-6 hexanol **38**, chacun avec un rendement de 70 %.

(*) XI : Bull. Soc. chim., 1969, p. 2427.

(**) Ce mémoire représente une partie de la thèse de Doctorat d'Etat ès sciences physiques soutenue par Michel MAUMY le 20-12-1967 et enregistrée au CNRS sous le N° AO 1883.

TABLEAU I



Rendement et taille des cycles en fonction de la structure.

X	Y	R ₁	R ₂	N° (E)	Peroxide (**) équivalent	Conversion %	Cyclisé %	(***)	
								CH %	CP %
CN	COOEt	H	H	7	BP (0,2)	86	58	84	16
				7	tBP (1)	100	75	86	14
		CH ₃	H	8	BP (0,2)	100	88	100	0
				8	tBP (1)	90	61	100	0
		H	CH ₃	9	BP (1)	97	57	100	0
CN	COO (—) menth.	CH ₃	H	10	BP (0,6)	93	58	100	0
CN	CN	H	H	11	BP (0,5)	100	70	80	20
		CH ₃	H	12	BP (0,5)	78	50	100	0
		H	CH ₃	13	BP (0,5)	100	29	100	0
COOEt	COOEt	H	H	14	BP (1)	96	10	30	70
				14	tBP (1)	100	55	40	60
		CH ₃	H	15	BP (0,9)	59	26	65	35
				15	tBP (1)	100	45	65	35
		H	CH ₃	16	BP (1)	72	12	100	0
				16	tBP (1)	100	25	100	0
COCH ₃	COOEt	H	H	17	BP (1)	81	16	50	50
				17	tBP (1)	100	33	50	50
		CH ₃	H	18	BP (0,5)	50	20	50	50
				18	tBP (1)	100	33	50	50
Cl	COOEt	H	H	(*)	BP (1)	100	15	11	89
CN	H	H	H	(*)	BP (0,5)	60	0	—	—
				(*)	tBP (0,25)	90	22	0	100
		CH ₃	H	19	tBP (1)	89	19	0	100
COOEt	H	H	H	20	tBP (0,5)	100	30	44	56
		CH ₃	H	21	tBP (1)	73	25	0	100
COOH	H	H	H	22	tBP (1)	100	18	67	33
COCH ₃	H	H	H	23	tBP (0,5)	87	13	28	72
		CH ₃	H	24	tBP (1)	92	25	36	64
OH	H	H	H	25	tBP (1)	100	15	77	23
		CH ₃	H	26	tBP (1)	100	22	60	40
	O	H	H	(*)	BP (0,5)	100	41	100	0
		CH ₃	H	27	BP (0,5)	100	54	100	0

(*) Référence (11).

(**) BP : peroxyde de benzoyle utilisé à 81 °C; tBP : peroxyde de ditertiobutyle à 140 °C.

(***) Précision : ± 3 %.

II. — Influence sur la taille du cycle.

On constate immédiatement dans le tableau I que les composés éthyléniques disubstitués (X et Y ≠ H) aboutissent généralement à des mélanges où les composés CH prédominent nettement alors que les monosubstitués (Y = H) au contraire, conduisent le plus souvent à des mélanges riches en produits CP. Dans des cas extrêmes on obtient uniquement l'un des deux types. Les radicaux monosubstitués semblent donc constituer une transition normale entre les radicaux disubstitués et le radical hexényle primaire (X = Y = H) qui ne fournit (5 à 9 et

73 à 80) pratiquement que du méthyl-cyclopentane (CP).

Les radicaux carbonyles issus de l'hexenal et de l'heptenal se font remarquer par leur transformation exclusive en cyclohexanones avec des rendements très satisfaisants; il faut noter que cette cyclisation correspond exactement à la réaction inverse de l'ouverture de cyclohexanones par photolyse en phase liquide (16, 81).

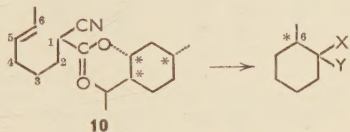
Le tableau I indique encore que pour une même valeur de X et Y, la proportion de CH augmente en général quand on substitue la double liaison par un groupement méthyle et que cet effet devient considérable dans le cas d'une insaturation de type isopropénylique (série C) où seul le produit CH est alors isolé.

La relation étroite constatée entre la structure de la molécule E et le sens de la cyclisation radicalaire est discutée dans le mémoire suivant à la lumière de constatations supplémentaires quant à l'influence des conditions opératoires.

III. — Synthèse asymétrique.

Les réactions de type homolytique dans lesquelles le radical libre est créé sur le carbone asymétrique aboutissent généralement à des produits racémiques (17a, 18). Dans les réactions intermoléculaires il existe quelques exemples où la rétention d'activité optique est pourtant observée (19), leurs mécanismes font d'ailleurs l'objet de nombreuses discussions. C'est dans l'étude des réactions intramoléculaires que, par contre, la rétention partielle a été le plus souvent rencontrée: la décomposition thermique de peroxydes d'acyle optiquement actifs conduit à des esters dont les parties acide et alcool gardent une activité optique (20); la photocyclisation d'une cétone dont l'atome de carbone en γ du carbonyle est asymétrique fournit un cyclobutanol avec environ 16 % de rétention (21); plus récemment enfin (22) la cyclisation radicalaire d'un ester acétylénique a conduit à une lactone optiquement active (la cyclisation du radical intermédiaire serait plus rapide que sa racémisation). Dans la littérature, les exemples d'induction asymétrique proprement dite ont été étudiés dans de très nombreuses réactions ioniques (17b, 23) mais il n'en existe pas, à notre connaissance, par réactions radicalaires.

Connaissant la remarquable cyclisation du cyano-ester éthylique *trans* **8** en un produit cyclohexanique pur, nous avons préparé son homologue (—) menthylique **10** ($[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$) qu'un traitement classique par le peroxyde de benzoyle dans le cyclohexane à reflux transforme (58 %) en cyano-ester cyclisé **94**: ($[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$) (fig. 1).



n°	X	Y
94	CN	COO (—) Mentyle
95	CN	COOH
96	CN	H
97	COOH	H
98	CH ₂ OH	H

Fig. 1.

On saponifie **94** en cyano-acide **95** (88 %) et en (—) menthol (90 %), décarboxyle **95** en nitrile **96** qu'on saponifie alors par la potasse glycolique en acide **97** *trans*. Un traitement de **97** par LiAlH_4 le réduit (69 %) en carbinol **98** ($[\alpha]_D^{20} = -8,85^\circ$).

Comme tous ces produits de dégradation sont optiquement actifs et que les méthodes de transformation n'affectent pas le carbone n° 6, on peut donc dire que cette cyclisation a permis une synthèse asymétrique sur le carbone n° 6. On a d'ailleurs vérifié que le carbone n° 1 de l'éthylénique **10** était bien sous forme (±) en le saponifiant en cyano-acide **28** optiquement inactif.

Si on compare la valeur du pouvoir rotatoire du carbinol obtenu avec celle de MACBETH, MILLS et SIMMONS (24) qui ont pu séparer sa forme lévogyre pure: $[\alpha]_D^{15,5} = -26,37^\circ$, on se rend compte que le taux d'induction asymétrique obtenu est de l'ordre de 29-30 %.

Ce sont d'ailleurs des rendements optiques souvent très comparables qui sont fournis par des synthèses ioniques qui utilisent le même groupement (—) menthylo comme groupement inducteur (23, 25).

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les solvants organiques sont tous distillés et anhydres. L'éther de pétrole est la fraction: Eb = 35-55°, la ligroïne est la fraction: Eb = 60-80°.

Les points de fusion sont pris dans des tubes capillaires et ne sont pas corrigés.

Les spectres IR sont obtenus à partir du composé pur pour les liquides (sauf indication contraire) et en pastille de KBr pour les solides, ils sont enregistrés sur appareil Perkin-Elmer Infra-Red.

Les spectres UV sont enregistrés en solution dans l'alcool à 95° sur un appareil Perkin-Elmer 137 UV.

Les spectres de RMN sont enregistrés à partir du produit en solution à 25 % dans le tétrachlorure de carbone (sauf indication contraire) sur un appareil Varian A 60. La référence interne est le tétraméthyl silane ($\delta = 0$ ppm).

Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés avec un polarimètre électronique Roussel-Jouan.

Les diagrammes de chromatographie en phase vapeur (CPV) sont enregistrés sur différents appareils (Aerograph « Autoprep », Perkin-Elmer « F 20 », Prolabo). Les phases des différentes colonnes sont précisées dans le texte, les abréviations suivantes sont employées:

SE 30: « diméthyl silicone ».
TCEP: « tris 1-2-3 (cyano-2 éthoxy) propane ».
DEGS: « diéthylène glycol succinate ».
PEGS: « polyéthylène glycol succinate ».
LAC 2 R-446: « diéthylène glycol adipate ponté ».
Les autres abréviations utilisées sont:
CCM: chromatographie sur couche mince.
DNP: dinitro-2,4 phénylhydrazone.

A. — Préparation des composés éthyléniques (E).

Pour obtenir les composés à cycliser (E) des trois séries A, B et C, nous avons préparé le pentène-4 ol-1, l'hexène-4 ol-1 *trans* et le méthyl-4 pentène-4 ol-1 dont les bromures et les *p*-toluène sulfonates respectifs ont été condensés sur les composés à hydrogènes mobiles du type $\text{X-CH}_2\text{-Y}$ monosodés.

Le bromo-1 pentène-4 **1**: Eb₇₅ = 120-123°, $n_D^{20} = 1,4650$, est préparé (55-60 %) selon (26) à partir du pentène-4 ol-1 (27).

Le tosylate du pentène-4 ol-1 **2**: est une huile incolore obtenue (96 %) par traitement du carbinol à 0° C par 1,25 équivalent de chlorure de tosylo dans la pyridine.

Le bromo-1 hexène-4 *trans* **3**: Eb₉ = 43-44°, $n_D^{20} = 1,4650$, est préparé (56-60 %) selon (4a) à partir de l'hexène-4 ol-1 *trans* pur (28).

Le tosylate de l'hexène-4 ol-1 *trans* **4** est une huile (IR: bandes à 1180, 1190 et 965 cm^{-1}) obtenue comme **2** à partir du carbinol correspondant (97 %).

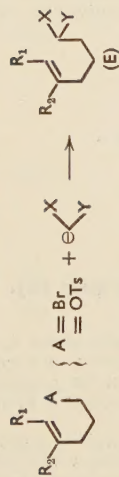
La préparation du méthyl-4 pentène-4 ol-1 (*d*) a été réalisée suivant la séquence de réactions $a \rightarrow b \rightarrow c \rightarrow d$ (fig. 2): le méthyl-4 éthoxycarbonyl-2 pentène-4 oate d'éthyle (*a*): Eb_{0,55} = 84-87°, $n_D^{22} = 1,4332$, est préparé (82 %) selon (29) par synthèse malonique sur le chlorure de méthallyle, sa monosaponification



n°	A	B
(a)	COOEt	COOEt
(b)	COOEt	COOH
(c)	COOEt	H
(d)	CH ₂ OH	H

Fig. 2.

TABLEAU II



Composés (E) disubstitués.

X	Y	R ₁	R ₂	N°	Méthode	Rdt %	Eb (°C/mm Hg)	n _D ²⁰ °C	IR (cm ⁻¹)	Formule	Analyse ou référence
CN	COOEt	H	H	7	I	70	140-144/22	1,445 9/21	1 640, 1 750, 2 260	C ₁₀ H ₁₅ O ₂ N	(4a)
		CH ₃	H	8	II	53	95-96/0,15	1,445 2/22	970, 1 750, 2 260	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N	(4a)
	COO (-) menthyle	H	CH ₃	9	II	45	83/0,3	1,446 9/18,5	890, 1 630, 1 750, 2 260	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N	Calc. % : C 67,66 H 8,78 N 7,17 Tr. : 67,83 8,75 7,43
		CH ₃	H	10	II	61	137,5°/0,1	1,467 0/24,5	965, 1 750, 2 260	C ₁₉ H ₃₁ O ₂ N	Calc. % : C 74,71 H 10,23 N 4,59 Tr. : 74,75 10,11 4,80
CN	CN	H	H	11	II	33	131/13	1,448 0/23,5	920, 1 640, 2 260	C ₈ H ₁₀ N ₂	Calc. % : C 71,61 H 7,51 N 20,88 Tr. : 71,45 7,59 20,67
		CH ₃	H	12	II	30	81/0,2	1,451 0/20,5	970, 1 640, 2 260	C ₉ H ₁₂ N ₂	Calc. % : C 72,94 H 8,45 N 18,90 Tr. : 73,15 8,09 18,71
	COOEt	H	CH ₃	13	II	32	88-89/0,15	1,453 9/19	890, 1 640, 2 250	C ₉ H ₁₂ N ₂	Calc. % : C 72,94 H 8,45 N 18,90 Tr. : 73,15 8,25 18,86
		H	H	14	I	62	101-103/0,2	1,435 0/22	920, 1 640, 1 735	C ₁₂ H ₂₀ O ₄	(32)
COCH ₃	COOEt	CH ₃	H	15	II	64	96-98/0,5	1,439 3/20,5	965, 1 730	C ₁₃ H ₂₂ O ₄	(33)
		H	CH ₃	16	II	60	93/0,25	1,438 8/23,5	890, 1 630, 1 730	C ₁₃ H ₂₂ O ₄	Calc. % : C 64,44 H 9,15 Tr. : 64,65 8,88
	COOEt	H	H	17	I	55	112-114/8	1,445 2/20	920, 1 645, 1 710, 1 740	C ₁₁ H ₁₈ O ₃	(4b, 34, 35)
		CH ₃	H	18	I	79	136/14	1,447 7/21,5	965, 1 710, 1 735	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	Calc. % : C 67,89 H 9,50 Tr. : 67,88 9,26

Tous ces composés sont homogènes en CPV sur de nombreuses colonnes (ex. PEGS, AgNO₃, 175 °C).RMN : Dans la série R₁ = R₂ = H, les protons tertiaires en α de X et Y (tr.) présentent (dans CCl₄) des δ (ppm) : 3,80 (dinitrile) ; 3,53 (cyano-ester) ; 3,26 (céto-ester) ; 3,20 (malonate).
Les J sont environ 6,5 à 7 Hz.

selon MARGUERY (30) fournit 65 % d'acide-ester huileux (b): $n_D^{20,5} = 1,4417$.

Sel de S-benzyl isothiuronium: F = 124° (méthanol-eau).

Analyse $C_{17}H_{24}O_4N_2S$: Calc. %: C 57,94 H 6,87 N 7,95
Tr. : 57,68 6,72 7,81.

On décarboxyle (b) en le distillant à 160-162 °C en présence de poudre de cuivre et recueille 81 % de méthyl-4 pentène-4 oate d'éthyle (c): Eb₁₆ = 63-64°, $n_D^{19} = 1,4239$, IR: bandes à 895, 1 645 et 1 730 cm⁻¹ (31). La réduction de (c) par un équivalent de LiAlH₄ dans l'éther fournit (70 %) un carbinol incolore (d):

Eb₁₇ = 67-68°, $n_D^{22,5} = 1,4378$, IR: bandes à 895, 1 640, 1 060 et 3 350 cm⁻¹.

Dinitro-3-5 benzoate: F = 44° (éthanol).

Analyse $C_{13}H_{14}O_6N_2$: Calc. %: C 53,06 H 4,80 N 9,52
Tr. : 53,24 4,75 9,55.

Le bromo-1 méthyl-4 pentène-4 **5**: Eb₂₀ = 52-55°, $n_D^{23,5} = 1,4718$.

IR: bandes à 895 et 1 640 cm⁻¹, est préparé comme **1** et **3** par action de PBr₃ sur (d) (47 %).

Le tosylate de (d): (**6**) est préparé (92 %) comme **2** et **4**:

$n_D^{21,5} = 1,5089$.

Condensations maloniques.

On utilise des méthodes différentes selon qu'on emploie les bromures **1**, **3** et **5** ou les tosylates **2**, **4** et **6**.

Méthode I: (à partir des bromures): à une solution de 1 at-g de sodium dans 400 cm³ d'éthanol absolu, on ajoute 1,6 mole du produit X-CH₂-Y à soder, on porte 15 mn à reflux et ajoute goutte à goutte en 30 mn 0,6 mole de bromure. Après 5 h de reflux on distille la majeure partie de l'alcool, dissout le précipité dans le minimum d'eau, extrait à l'éther. Après lavage et séchage classiques, on fractionne sous vide.

Méthode II: (à partir des tosylates): à une suspension vivement agitée de une mole d'hydruure de sodium sur 1 200 cm³ de DMF anhydre, on ajoute goutte à goutte 1,3 mole du composé X-CH₂-Y à soder. Après retour à la limpidité, on verse en une seule fois 0,95 mole de tosylate dans 300 cm³ de DMF. On porte 3 h à 100 °C puis laisse 15 h à 25 °C, chasse sous vide 1 400 cm³ de solvant, reprend par 200 cm³ d'eau et extrait 5 fois à l'éther. On lave les extraits à l'eau, sèche et distille.

Dans le tableau II, nous avons réuni tous les résultats et les constantes physiques des composés (E) obtenus.

Préparation des composés (E) monosubstitués (Y = H).

La plupart de ces composés (X = CN, COOEt, COOH, COCH₃) sont issus des produits disubstitués du tableau II. Le cyano-ester **8**, les malonates **14** et **15** ont été mono-saponifiés respectivement en nitrile acide **28**, acides-esters **29** et **30** que des décarboxylations à 190 °C en présence de traces de poudre de cuivre ont transformé en octène-6 *trans* nitrile **19**, en heptène-6 oate d'éthyle **20** et en octène-6 *trans* oate d'éthyle **21**. La saponification totale du malonate **14** a fourni l'acide malonique **31** qui est décarboxylé en acide heptène-6 oïque **22**. Les céto-esters **17** et **18** sont classiquement (34, 35) décarbéthoxylés par traitement dans la soude aqueuse à 10 % à froid puis chauffage 1 h 30 à 90 °C après acidification à pH = 6 pour fournir les méthyl-cétones **23** et **24**. L'hexène-5 ol-1 **25** est préparé d'après la littérature (36) et l'heptène-5 (*trans*) ol-1 **26** en réduisant par LiAlH₄ dans l'éther l'acide heptène-5 oïque *trans* (Eb₁₁ = 118-120°, $n_D^{23} = 1,4425$) (37). L'heptène-5 al *trans* **27** est obtenu comme (34) en hydrolysant son acétal **32** par H₂SO₄N.

Acide cyano-2 octène-6 oïque *trans* **28**.

On abandonne 17 h à 0 °C un mélange de 25,2 g (0,133 mole) de cyano-ester **8** et de 2 équivalents (14,84 g) de potasse dans 90 cm³ d'éthanol à 75 %. Le solvant est chassé sous vide puis on extrait une fraction acide huileuse de 19,5 g (88 %).

Sel de S-benzyl isothiuronium: F = 122-123° (méthanol-eau).

Analyse $C_{17}H_{22}O_2N_3S$: Calc. %: C 61,42 H 6,67 N 12,63
Tr. : 61,18 6,93 12,48.

TABLEAU III. — Composés éthyléniques (E) monosubstitués.

X	R ₁	R ₂	N°	A partir de	Rdt %	Eb (°C/mm Hg)	n _D /t °C	IR (cm ⁻¹)	Analyses (ou références)
CN	CH ₃	H	19	28	62	102/27	1,438 0/24	965, 2 250	C ₈ H ₁₃ N: Calc. %: C 77,99 H 10,64 N 11,37 Tr. : 77,89 10,52 11,32
COOEt	H	H	20	29	91	83-84/18	1,421 5/21,5	915, 1 640, 1 745	C ₉ H ₁₆ O ₂ : Calc. %: C 69,19 H 10,32 Tr. : 69,07 10,41
COOH	CH ₃	H	21	30	87	84/10	1,432 4/20,5	965, 1 750	C ₁₀ H ₁₈ O ₂ : Calc. %: C 70,54 H 10,66 Tr. : 70,35 10,43
COCH ₃	H	H	22	31	90	113-114/8	1,438 3/28	910, 1 640, 1 710	DNP: F = 63-64°
	H	H	23	17	65	69-70/21	1,427 2/26,5	905, 1 640, 1 710, 3 080	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₄ : Calc. %: C 54,89 H 5,92 N 18,27 Tr. : 54,75 6,02 18,14
	CH ₃	H	24	18	72	81/12	1,436 5/22	965, 1 710	C ₉ H ₁₆ O: Calc. %: C 77,09 H 11,50 Tr. : 77,14 11,49
OH	H	H	25	—	—	155-157/760	1,435 5/22	910, 1 640, 3 320	DNP: F = 56-57° (CHCl ₃ -méthanol)
	CH ₃	H	26	—	85	80/15	1,443 2/21,5	965, 3 330	Phényl-uréthane: F = 54-55° (pentane)
O	CH ₃	H	27	32	66	148-150/760	1,432 7/23	965, 1 650, 1 730, 2 720	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N: Calc. %: C 72,07 H 8,81 N 6,00 Tr. : 72,30 8,33 6,12
									DNP: F = 102-104° (méthanol)
									C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₄ : Calc. %: C 53,42 H 5,52 N 19,47 Tr. : 53,13 19,06

Tous ces produits sont homogènes en CPV.

Acide éthoxycarbonyl-2 heptène-6 oïque 29.

Le malonate **14** est mono-saponifié selon MARGUERY (30) en une huile incolore brute homogène en CCM (silice) (80 %).
IR: bandes à 915, 1 640, 1 700 et 1 735 cm^{-1} (dans CCl_4).

Acide éthoxycarbonyl-2 octène-6 (trans) oïque 30.

Le malonate **15** est également mono-saponifié en une huile brute incolore (77 %) homogène en CCM (silice):

$$n_D^{19,5^\circ} = 1,4513.$$

Sel de S-benzyl isothiuronium: $F = 104-105^\circ$ (éthanol-eau).

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$: Calc. %: C 59,98 H 7,42 N 7,36
 Tr. : 60,12 7,29 7,06.

Acide carboxy-2 heptène-6 oïque 31.

On le prépare selon GAUBERT (32) par saponification de **14** avec 5 équivalents de potasse alcoolique (85 %).
 $F = 86-88^\circ$ (benzène).

Acétal diéthylique de l'heptène-5 al trans 32.

Le magnésien du bromo-1 hexène-4 *trans* **3** est soumis classiquement (34, 38) à l'action de l'ortho-formiate d'éthyle (un équivalent) dans l'éther, on distille 75 % d'huile incolore:

$$\text{Eb}_9 = 96,5^\circ, \quad n_D^{24,5^\circ} = 1,4246.$$

IR: bandes à 965, 1 125 et 1 065 cm^{-1} . Nous avons réuni dans le tableau III les résultats et les constantes physiques des produits éthyléniques (E) mono-substitués obtenus à partir des intermédiaires ci-dessus.

B. — Synthèse des composés authentiques disubstitués.

La plupart des composés cycliques CH et CP ont été obtenus par double condensation directe (Perkin) de composés de type malonique ($\text{X}-\text{CH}_2-\text{Y}$) sodés deux fois, sur des dibromures 1-4 et 1-5. Quelques produits CH ont été aussi préparés par cyclisation de DIELS et ALDER.

Les composés décrits dans le tableau IV sont issus:

— du dibromo-1,4 pentane ($n = 1$, $\text{Z}_1 = \text{CH}_3$, $\text{Z}_2 = \text{H}$):

$$\text{Eb}_9 = 80-81^\circ, \quad n_D^{20,5^\circ} = 1,5050;$$

préparé (62 %) en traitant le pentane diol 1-4 (39) à 90°C dans HBr à 48 % sous courant de gaz bromhydrique.

— du dibromo-1,4 hexane **41** ($n = 1$, $\text{Z}_1 = \text{Et}$, $\text{Z}_2 = \text{H}$):

$$\text{Eb}_{15} = 104-106^\circ, \quad n_D^{20} = 1,5055.$$

Pour le préparer, on ouvre le méthyl-furfuryl carbinol selon (40) en employant la technique de (41): il est transformé en céto-4 hexanoate d'éthyle **39** (47 %):

($\text{Eb}_{13} = 98-101^\circ$, $n_D^{23} = 1,4292$, semi-carbazone: $F = 104-106^\circ$) par chauffage dans l'alcool absolu contenant 0,5 % d'HCl sec.

La réduction de **39** dans l'éther anhydre par 1,5 équivalent de LiAlH_4 fournit 62 % d'huile incolore visqueuse: $\text{Eb}_{11} = 125,5-127^\circ$, $n_D^{19} = 1,4534$ identifiable à l'hexane diol-1,4 **40**:

IR: large bande OH à 3 340 cm^{-1} .

Di- α naphthyl uréthane: $F = 128-130^\circ$ (benzène-cyclohexane).

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{N}_2$: Calc. %: C 73,66 H 6,18 N 6,14
 Tr. : 73,53 6,28 6,19.

Le traitement du diol **40** par HBr permet d'isoler aisément le dibromo-1,4 hexane **41** (75 %).

— du dibromo-1,5 pentane commercial ($n = 2$, $\text{Z}_1 = \text{Z}_2 = \text{H}$):

— du méthyl-2 dibromo-1,5 pentane **46** ($n = 2$, $\text{Z}_1 = \text{H}$, $\text{Z}_2 = \text{CH}_3$):

$$\text{Eb}_{21} = 110-112^\circ, \quad n_D^{21,5^\circ} = 1,5068.$$

Le méthyl-1 triéthoxycarbonyl-1,1,3 propane **43** (42) est hydrolysé directement (85 %) par l'acide chlorhydrique ou indirectement (73 %) par saponification en triacide brut qu'on décarboxyle à 190°C , en acide méthyl-2 glutarique **44**: $F = 76^\circ$ (benzène) (73 %) par saponification en triacide brut qu'on décarboxyle pentane). La réduction de l'acide **44** par un excès de LiAlH_4 dans l'éther permet d'isoler 42 % de diol **45** très visqueux: $\text{Eb}_{10} = 136-137^\circ$, $n_D^{20,5^\circ} = 1,4542$ (43). Son traitement dans HBr à 48 % à 30 à 95°C fournit 57 % de dibromure **46**.

Quel que soit le composé $\text{X}-\text{CH}_2-\text{Y}$ du tableau IV, nous avons toujours adopté le mode opératoire suivant: on prépare une solution de 0,2 at/g de sodium dans 100 cm^3 d'éthanol absolu puis on ajoute goutte à goutte, à 80°C , un mélange du composé

$\text{X}-\text{CH}_2-\text{Y}$ (0,2 mole) et de dibromure (0,1 mole). Après 6 h de reflux, on distille 95 cm^3 d'alcool, reprend à l'eau, extrait à l'éther, lave et sèche avant de distiller.

Pour obtenir les dinitriles **50** et **51** purs, le produit de la réaction a été traité par MnO_4K pour éliminer des produits éthyléniques ($\approx 20\%$).

Diacides authentiques.

La saponification par trois équivalents de potasse alcoolique des diesters **53**, **54**, **55** et **56** du tableau IV fournit (80-95 %) respectivement, après recristallisations du mélange benzène-éther de pétrole:

— l'acide méthyl-2 cyclopentane dicarboxylique 1-1 **60**: $F = 173-175^\circ$ (45);

— l'acide éthyl-2 cyclopentane dicarboxylique 1-1 **61**: $F = 158-160^\circ$.

Analyse $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$: Calc. %: C 58,05 H 7,58
 Tr. : 58,23 7,48.

— l'acide cyclohexane dicarboxylique 1-1 **62**: $F = 178-179^\circ$ (48)

— l'acide méthyl-3 cyclohexane dicarboxylique 1-1 **63**: $F = 182-184^\circ$ (49).

Réactions de synthèses diéniques.

On a préparé le malonate **64** et le β céto-ester **65** selon ALDER et RICKERT (50): l'éthylidène malonate d'éthyle (51) et l'éthylidène acétylacétate d'éthyle (52) sont condensés sur le butadiène, et les composés cyclohexéniques isolés (44 et 64) sont hydrogénés en présence de nickel de RANEY en:

— méthyl-2 diéthoxycarbonyl-1,1 cyclohexane **64**:

$$\text{Eb}_{0,25} = 86-87^\circ, \quad n_D^{21,5^\circ} = 1,4505, \quad 92\% \text{ (53)}$$

— méthyl-2 acétyl-1 éthoxycarbonyl-1 cyclohexane **65**:

$$\text{Eb}_{14} = 129-130^\circ, \quad n_D^{22} = 1,4567, \quad 64\% \text{ (50)}.$$

La saponification de **64** conduit (72 %) à l'acide méthyl-2 cyclohexane dicarboxylique 1-1 **66**: $F = 153-155^\circ$ (50, 53).

C. — Synthèse des composés authentiques monosubstitués ($\text{Y} = \text{H}$).

Les formules des différents composés décrits sont rassemblées dans la figure 3.

I. — Nitriles.

Les couples de nitriles cycliques authentiques CP (**70a** et **70b**) et CH (**76a** et **76b**) ont été préparés par les mêmes méthodes: les cyanhydrines des α alcoyl- cyclanones correspondantes **67** et **73** (fig. 3) sont déshydratées en nitriles éthyléniques qu'on hydrogène en nitriles saturés dont les stéréochimies sont étudiées.

Éthyl-2 cyclopentane carbonitrile 70.

L'acide éthyl-2 adipique ($F = 52-53^\circ$) préparé par éthylation de l'adipate d'éthyle (54) et saponification, est distillé à 290°C en présence d'hydroxyde de baryum selon la technique classique (54, 55) pour donner (63 %) l'éthyl-2 cyclopentanone **67**,
 $\text{Eb}_{760} = 160-162^\circ$, $n_D^{26} = 1,4365$.

DNP: $F = 152-154^\circ$ (56). Sa cyanhydrine **68** est préparée (69 %) selon (57): $\text{Eb}_{0,7} = 94-96^\circ$, $n_D^{21} = 1,4599$ on la déshydrate (74 %) par action de POCl_3 dans la pyridine à 0°C en un mélange (50-50 % en CPV) de cyano-1 éthyl-2 cyclopentène-1 et **569**.

$$\text{Eb}_{17} = 83-87^\circ, \quad n_D^{21,5^\circ} = 1,4708 \text{ (58)}.$$

IR: bandes à 825, 1 610, 1 635, 2 200 cm^{-1} .

UV: $\lambda_m = 220 \text{ nm}$, $\epsilon = 7000$.

L'hydrogénation du mélange **69** dans l'alcool à 95° en présence de 400 mg de charbon palladié à 10 % pour 5 g de nitrile est complète en 5 h (la saturation de la double liaison tétrasubstituée se révèle beaucoup plus lente que celle de la trisubstituée), on obtient 80 % de nitrile saturé **70a**:

$$\text{Eb}_{12} = 79-79,5^\circ, \quad n_D^{20,5^\circ} = 1,4429.$$

TABLEAU IV



X	Y	Z ₁	Z ₂	n	N°	Rdt %	Eb (°C/mm Hg)	n _D /t °C	IR (cm ⁻¹)	Formule	Analyse ou référence
CN	COOEt	CH ₃	H	1	47	44	135/10	1,447 9/20	1 740, 2 260	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂	(37); 2 pics en CPV (60-40 %)
		Et	H	1	48	31	76/0,02	1,454 0/20	1 740, 2 250	C ₁₁ H ₁₇ NO ₂	(44); 2 pics en CPV (30-70 %)
	CN	H	H	2	49	43	119-121/9	1,454 2/20	1 740, 2 260	C ₁₀ H ₁₅ NO ₂	(4b)
		CH ₃	H	1	50	45	106-108/15	1,454 2/20,5	2 260	C ₈ H ₁₀ N ₂	Calc. % : C 71,61 H 7,51 N 20,88 Tr. : 71,38 7,60 20,67
COOEt		Et	H	1	51	57	128-129/26	1,453 0/19	2 250	C ₉ H ₁₂ N ₂	Calc. % : C 72,94 H 8,45 N 18,90 Tr. : 73,09 8,10 18,75
		H	H	2	52	40	110-112/36	(*)	2 260	C ₈ H ₁₀ N ₂	Calc. % : C 71,61 H 7,51 N 20,88 Tr. : 71,80 7,42 21,01
		CH ₃	H	1	53	76	120-122/17,5	1,440 3/24	1 730	C ₁₂ H ₂₀ O ₄	Calc. % : C 64,44 H 9,45
		Et	H	1	54	62	81-82/0,2	1,446 6/20,5	1 725	C ₁₃ H ₂₂ O ₄	Tr. : 64,69 8,92
COCH ₃		H	H	2	55	29	133-134/17	1,445 2/22	1 730	C ₁₂ H ₂₀ O ₄	Calc. % : C 64,44 H 9,45
		H	CH ₃	2	56	38	81-82/0,2	1,447 0/21	1 730	C ₁₃ H ₂₂ O ₄	Tr. : 64,69 8,92
		CH ₃	H	1	57	55	113-115/10	1,451 8/23	1 705, 1 735	C ₁₁ H ₁₈ O ₃	Calc. % : C 67,89 H 9,50
		Et	H	1	58	56	125-126/13	1,454 2/22,5	1 705, 1 735	C ₁₃ H ₂₀ O ₃	Tr. : 68,16 9,28
		H	H	2	59	30	125-130/10	1,451 2/22	1 720, 1 745	C ₁₁ H ₁₈ O ₃	(4b, 47)

(*) F = 63-65° (pentane-éther).

Sauf indication contraire ces produits sont homogènes en CPV (colonnes PEGS et LAC 446).



R	A	B	n°
Et		O	67
Et	OH	CN	68
Et	CN	H	70
Et	CONH ₂	H	<i>cis</i> 71a
			<i>trans</i> 71b
Et	COOH	H	<i>trans</i> 72
Et	COOEt	H	<i>trans</i> 80a
			<i>cis</i> 80b
Et	COCH ₃	H	<i>trans</i> 85a
			<i>cis</i> 85a
CH ₃	COCH ₃	H	<i>trans</i> 77a
			<i>cis</i> 77b
CH ₃	COOH	H	<i>trans</i> 78
CH ₃	COOEt	H	<i>trans</i> 79a
			<i>cis</i> 79b
CH ₃	OH	H	88
Et	OH	H	89



R	A	B	n°
CH ₃		O	73
CH ₃	OH	H	74
CH ₃	CN	H	76
CH ₃	COOH	H	<i>trans</i> 81a
			<i>cis</i> 81b
CH ₃	COOEt	H	<i>trans</i> 82a
			<i>cis</i> 82b
CH ₃	COCH ₃	H	<i>trans</i> 87a
			<i>cis</i> 87b
CH ₃	OH	H	91
H	OH	H	90
H	COOEt	H	92
H	COCH ₃	H	93

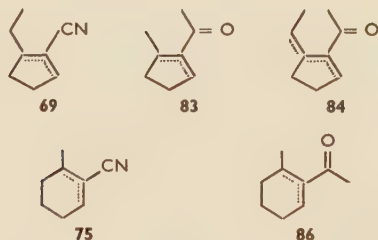


Fig. 3.

IR: bande à 2 250 cm⁻¹. L'étude de RMN (tableau VI) permet de penser que ce nitrile est *cis* à environ 91 %.

Analyse C₈H₁₃N: Calc. %: C 77,99 H 10,64 N 11,37
Tr. : 77,76 10,44 11,30.

Selon la technique de RADZIEWSKI (59) on hydrate (75 %) 146 mg de nitrile **70a** par agitation violente 44 h avec 3 cm³ d'eau oxygénée à 10 % et 0,12 cm³ de soude à 30 % et obtient l'éthyl-2 cyclopentane carboxamide *cis* **71a**.
F = 122-123° (benzène-pentane).

Analyse C₈H₁₅ON: Calc. %: C 68,04 H 10,71 N 9,92
Tr. : 67,92 10,37 10,03.

La saponification du nitrile **70a** par la potasse glycolique à reflux selon (58) fournit par contre 80 % d'acide *trans* **72** dont on fait l'amide *trans* **71b** selon BOISSONNAS (60): F = 143-144° (benzène-pentane).

On porte 7 h dans 20 cm³ de toluène à reflux un mélange de 1,075 g de nitrile **70a** et de 0,210 g (1 équivalent) d'hydrure de sodium. On extrait et distille 70 % de nitriles **70b** et **70a**:

Eb₂₅ = 90°, n_D^{20,5°} = 1,449 5.

Son spectre de RMN (tableau VI) indique qu'il est à 36 % *cis* pour 64 % *trans* [son hydratation non équilibrante conduit d'ailleurs à un mélange d'amides (59): F = 133-138°].

Méthyl-2 cyclohexane carbonitrile **76**.

Pour préparer le couple de nitriles isomères CH **76** on part de la méthyl-2 cyclohexanone **73** et suit la même séquence de réactions que pour les isomères CP **70**, les intermédiaires sont:

— cyanhydrine de **73**: **74**: Eb_{0,7} = 89°, n_D²⁰ = 1,464 5 (81 %) (61).

— cyano-1 méthyl-2 Δ¹⁻² (10 %) et Δ¹⁻⁶ (90 %) cyclohexane **75**:

Eb₁₁ = 87,5-88,5°, n_D²⁰ = 1,480 0.

UV: λ_m = 214 nm, ε = 9 150.

IR: bandes à 2 220, 1 640 (forte) et 1 650 (faible) cm⁻¹.

CPV: deux pics 10 % et 90 %.

L'hydrogénation de 8 g du mélange **75** fournit 73 % de nitrile saturé **76a**: Eb₁₃ = 78-80°, n_D^{24,5°} = 1,447 7.

IR: bande à 2 250 cm⁻¹.

Analyse C₈H₁₃N: Calc. %: C 77,99 H 10,64 N 11,37
Tr. : 78,09 10,36 11,60.

La RMN (tableau VI) permet de déceler 60 % de forme *cis* pour 40 % de *trans*. Le traitement de 459 mg du nitrile **76a** par HNA dans le toluène permet d'obtenir 60 % de fraction nitrile **76b**: Eb₂₅ = 85-90°, n_D²⁴ = 1,450 5.

IR: bande à 2 250 cm⁻¹. La RMN (tableau VI) indique que la forme *trans* passe à environ 56 % dans le mélange.

II. — Esters.

1° Méthyl-2 éthoxycarbonyl-1 cyclopentane *trans*: **79a**; et *cis* **79b**.

L'acide méthyl-2 cyclopentane carboxylique *trans* **78**:

Eb₂₃ = 122-123°, n_D²³ = 1,452 0

est obtenu d'après PINES et HOFFMAN (62) par dégradation à l'hypobromite de sodium de la méthyl-cétone *trans* **77a**. Une estérification de **78** à 0 °C par une solution étherée de diazoéthane conduit à un ester qui, en CPV n'est souillé que d'une trace d'ester *cis* **79b**: Eb₂₇ = 82-83°, n_D^{22,5°} = 1,434 1.

IR: bande à 1 745 cm⁻¹.

Analyse C₈H₁₆O₂: Calc. %: C 69,19 H 10,32
Tr. : 68,95 10,25.

D'autre part, la décarboxylation à 190 °C du diacide cyclopentanique **60** fournit (80 %) un monoacide incolore qu'une estérification au diazoéthane (87 %) transforme en ester éthylique: Eb₂₅ = 80-82°, n_D^{20,5°} = 1,433 5.

IR: bande à 1 745 cm⁻¹. La CPV (TCEP, 110 °C) montre la présence de 58 % d'ester *trans* **79a** et 42 % de *cis* **79b**.

2° Éthyl-2 éthoxycarbonyl-1 cyclopentane *trans* **80a** et *cis* **80b**.

La décarboxylation à 200 °C du diacide **61** permet d'isoler 88 % de monoacide:

Eb₁₁ = 125°, n_D^{20,5°} = 1,452 8.

Son estérification au diazoéthane fournit 84 % d'huile incolore:

Eb₂₀ = 87°, n_D^{21,5°} = 1,436 3.

IR: bande à 1 740 cm⁻¹.

Analyse C₁₀H₁₈O₂: Calc. %: C 70,54 H 10,66
Tr. : 70,62 10,67.

CPV: 2 pics (TCEP, 135 °C): 70 % attribué à l'isomère *trans* **80a** et 30 % attribué à l'isomère *cis* **80b**.

Le traitement au tertioamylate de sodium dans l'alcool tertioamylique transforme la proportion d'isomères en 80 % **80a** et 20 % **80b**.

3° Méthyl-2 éthoxycarbonyl-1 cyclohexane *trans* **82a** et *cis* **82b**.

Selon les conditions d'hydrogénation de l'acide *o*-toluïque d'après (24) on obtient: l'acide *trans* **81a**: Eb₂₀ = 132-133°,

F = 49-50° (pentane) ou l'acide *cis* **81b**: $E_{b22} = 138-140^\circ$, $n_D^{22} = 1,4652$.

Les estérifications de chacun (diazéthane) conduisent:

à l'ester *trans* **82a**: $E_{b22} = 90^\circ$, $n_D^{20} = 1,4445$

à l'ester *cis* **82b**: $E_{b20} = 88-90^\circ$, $n_D^{22} = 1,4480$.

III. — Méthyl-cétones.

1° Méthyl-2 acétyl-1 cyclopentane *trans* **77a** et *cis* **77b**.

On cyclise l'octanedione-2-7 selon (63) par reflux dans la potasse alcoolique en un mélange **83** de méthyl-2 acétyl-1 cyclopentène-1 et 2:

$E_{b23} = 92-95^\circ$, $n_D^{23,5} = 1,4821$.

IR: bandes à 1 615, 1 660, 1 680 et 1 705 cm^{-1} .

UV: $\lambda_m = 252 \text{ nm}$, $\epsilon = 7 600$; la littérature 63b indique: $\epsilon = 8 900$ pour l'isomère conjugué pur, on peut donc évaluer à environ 87 % sa proportion dans le mélange).

On hydrogène 1,05 g de **83** dans 15 cm^3 d'éther anhydre en présence de charbon palladié à 10 % et isole (85 %) de cétone saturée:

$E_{b19} = 64-66^\circ$, $n_D^{23} = 1,4415$.

IR: bande à 1 710 cm^{-1} . en CPV (110 °C, DEGS): 42 % de cétone *cis* **77b** et 58 % de *trans* **77a**.

2° Éthyl-2 acétyl-1 cyclopentane *trans* **85a** et *cis* **85b**.

L'éthyl-1 cyclopentène ($E_{b51} = 104^\circ$, $n_D^{24} = 1,4416$) obtenu par déshydratation (88 %) de l'éthyl-1 cyclopentanol est soumis à la réaction de DARZENS (64) selon les conditions de CASALS (65). Le carbure est ajouté goutte à goutte, à -10°C , sur un mélange de SnCl_4 et de chlorure d'acétyle dans le chlorure de méthylène. La chloro-cétone intermédiaire brute est portée 3 h à 180°C dans le N-diéthylaniline, on isole (26 %) une fraction: **84**:

$E_{b13} = 86-90^\circ$, $n_D^{24} = 1,4767$,

IR: bandes à 1 610, 1 680, 1 670 et 1 705 cm^{-1} .

UV: $\lambda_m = 256 \text{ nm}$, $\epsilon = 5 250$.

CPV: 2 petits pics (3 et 15 %) et un pic principal (82 %) attribué à l'acétyl-1 éthyl-2 cyclopentène-1.

DNP (rouge): F = 124-125° (4 recrystallisations du chloroforme-méthanol).

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$: Calc. %: C 56,59 H 5,70 N 17,60
Tr. : 56,56 5,95 17,38.

L'hydrogénation catalytique de 3 g de **84** dans l'éther anhydre en présence de 300 mg de charbon palladié à 10 % fournit 2,8 g (92 %) de cétone:

$E_{b13} = 73-75^\circ$, $n_D^{25} = 1,4477$.

IR: bande à 1 710 cm^{-1} .

Analyse $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$: Calc. %: C 77,09 H 11,50
Tr. : 76,99 11,41.

CPV: (Marlophen 87 à 110°C , Versamid 900 à 95°C): 2 pics: éthyl-2 acétyl-1 cyclopentane *trans* **85a**: 45 % et *cis* **85b**: 65 %. Si on traite 15 h à 25°C 900 mg du mélange **85** par une solution de 200 mg de sodium dans 5 cm^3 d'éthanol absolu, on extrait et distille 600 mg (68 %) d'huile: $E_{b15} = 76-78^\circ$, $n_D^{18,5} = 1,4528$.

CPV: le premier pic (cétone *trans*) constitue maintenant 98 % du mélange.

DNP (orange): F = 89-90° (CHCl_3 -méthanol).

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$: Calc. %: C 56,24 H 6,29 N 17,49
Tr. : 55,92 6,32 17,15.

3° Méthyl-2 acétyl-1 cyclohexane *trans* **87a** et *cis* **87b**.

On opère selon la démarche précédente, à partir du méthyl-1 cyclohexène et isole tout d'abord les cétones éthyléniques **86**: $E_{b17} = 92-93^\circ$, $n_D^{24} = 1,4798$, (48 %).

IR: bandes à 1 715, 1 680, 1 660, 1 610 cm^{-1} .

UV: $\lambda_m = 250 \text{ nm}$, $\epsilon = 3 900$.

CPV: (TCEP, 115°C): deux pics: méthyl-2 acétyl-1 cyclohexène-2 (37 %) et — 1 (63 %).

La littérature (66) indique, $\lambda_m = 249 \text{ nm}$, $\epsilon = 6 500$ pour la cétone conjuguée, ce qui représente bien environ 60 % dans le mélange.

L'hydrogénation de **86** dans l'éther en présence de charbon palladié selon (67) aboutit à 88 % d'huile:

$E_{b14} = 78-79^\circ$, $n_D^{24} = 1,4537$.

DNP: (jaune): F = 134-135° (CHCl_3 -méthanol).

CPV (TCEP, 117°C): cétone *trans* **87a**: 16 %, cétone *cis* **87b**: 84 %. L'équilibration de ce mélange par l'éthylate de sodium

conduit (61 %) à une cétone: ($E_{b15} = 80^\circ$, $n_D^{18,5} = 1,4558$) dont le pic CPV de la forme *trans* **87a** représente alors 90 %.

DNP (jaune): F = 135-136° (CHCl_3 -méthanol).

IV. Alcools.

Le méthyl-2 cyclopentanol **88**: ($E_{b15} = 65-67^\circ$, $n_D^{20} = 1,4531$) *trans* à 75 % et *cis* à 25 % est obtenu en réduisant la méthyl-2 cyclopentanone par LiAlH_4 (68). De même l'éthyl-2 cyclopentanol **89** *cis* (77 %) et *trans* (23 %): ($E_{b15} = 77-78^\circ$, $n_D^{23} = 1,4526$) à partir de **67** selon (69).

Le cyclohexanol **90**, le méthyl-2 cyclohexanol **91** *cis* et *trans*, le cyclohexane carboxylate d'éthyle **92** et l'acétyl-cyclohexane **93** sont ceux du commerce.

D. — Cyclisations radicalaires et identifications.

Tous les essais de cyclisation, réunis dans les tableaux I et V sont réalisés en traitant les produits (E) par le peroxyde initiateur en solution diluée ($2,5$ à $5 \cdot 10^{-2}$ mole/l) dans le cyclohexane.

Si on utilise le peroxyde de benzoyle: E est dissout dans 80 % du solvant et ajouté en 40 h sur les 20 % du solvant restant, portés à reflux (81°C). Le peroxyde est introduit dans le milieu en 5 fractions égales, le reflux est maintenu encore 40 h. La majeure partie du solvant est distillée, on lave au bicarbonate, à l'eau, sèche et distille.

Si on utilise le peroxyde de di-tert-butyle, on mélange simplement le peroxyde avec E dans le cyclohexane et porte à 140°C dans un autoclave pendant 40 h. Le produit de réaction est alors directement distillé.

I. — Identification par CPV.

Le produit de chaque essai a été alors analysé en CPV et comparé avec les composés cycliques authentiques CH et CP, *cis* et *trans*. préparés d'après la littérature ou selon des méthodes classiques non ambiguës (§ B et C). L'exaltation du pic de chaque isomère a été réalisée sur plusieurs colonnes, dans les meilleures conditions de séparation. Les proportions de CH et CP sont évaluées en mesurant l'aire des pics de chaque constituant, après étalonnage de la colonne à l'aide des échantillons authentiques. On peut évaluer à ± 3 % la précision de ces mesures. Dans les cas les plus favorables, nous avons séparé chaque produit cyclisé CH et CP en CPV préparative (appareil « Aerograph Autoprep ») et montré par des méthodes physiques ou chimiques leur identité avec les composés cycliques authentiques respectifs. Le tableau V résume l'essentiel de ces opérations.

II. — Autres identifications.

1° Par voie chimique.

Le produit de cyclisation du cyano-ester **9**: $E_{b22} = 118^\circ$, $n_D^{18,5} = 1,4542$, présente en CPV deux pics rapprochés (40-60 %) qu'on peut attribuer aux deux isomères du méthyl-3 cyano-1 éthoxycarbonyl-1 cyclohexane **33**, en effet, on le saponifie (90 %) à froid dans l'alcool à 75 % en cyano-acide **34**: Sel de S-benzyl isothiuronium: F = 159° (5 recrystallisations du méthanol-eau).



n°	X	Y
33	CN	COOEt
34	CN	COOH
35	CN	H
36	COOH	H

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: Calc. %: C 61,42 H 6,67 N 12,63
Tr. : 61,54 6,93 12,40.

TABLEAU V

Conditions expérimentales et analyse des produits cyclisés.

E				Colonne CPV t °C	CH			CP			Dicyclo- hexyle %	Remarques et analyses :	
N°	X	Y	R ₁		R ₂	Cyclisation		Authentique	Cyclisation	Authentique			
						%	trans/cis		%	trans/cis			N°
7	CN	COOEt	H	H	84	—	—	16	70-30	47	0	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N : Calc. % : C 67,66 H 8,78 N 7,17 Tr. : 68,01 8,60 7,22 CH 52 : F = 63-65° se sépare du mélange analyse conforme à celle de 51	
8	—	—	CH ₃	CH ₃	100	—	—	0	—	48	0		
9	—	—	H	—	100	40-60	—	0	—	—	0		
11	CN	CN	H	H	80	—	—	20	—	50	0	C ₉ H ₁₂ N ₂ : Calc. % : C 72,94 H 8,15 N 18,90 Tr. : 72,83 8,43 18,80 séparation en CPV et saponification en diacides 60 et 62 séparation en CPV et saponification en diacides 66 et 61 37 : addition du cyclohexane (70 %). Saponifié en diacide (63). authentification (RMN, IR) après séparation CPV authentification (RMN, IR) après séparation CPV IR : DNP : F = 135° dosage en RMN	
12	—	—	CH ₃	H	100	—	—	0	—	51	0		
13	—	—	H	CH ₃	100	—	—	0	—	—	0		
14	COOEt	COOEt	H	H	40	—	—	60	—	53	0	saponification en diacides 60 et 62 séparation en CPV et saponification en diacides 66 et 61 37 : addition du cyclohexane (70 %). Saponifié en diacide (63). authentification (RMN, IR) après séparation CPV authentification (RMN, IR) après séparation CPV IR : DNP : F = 135° dosage en RMN	
15	—	—	CH ₃	H	65	—	—	35	—	54	0		
16	—	—	H	CH ₃	100	—	—	0	—	—	0		
17	COCH ₃	COOEt	H	H	50	—	—	50	60-40	57	0	saponification (70 %) en acide <i>trans</i> 72 identifié au stade ester éthylique CPV : colonne capillaire de 50 m addition du cyclohexane (70 %) : 38	
18	—	—	H	CH ₃	50	—	—	50	—	58	0		
27	= O	—	CH ₃	H	100	—	—	0	—	67	0		
19	CN	H	CH ₃	H	0	—	40-60 et 56-44	100	66-34	70	0	saponification (70 %) en acide <i>trans</i> 72 identifié au stade ester éthylique CPV : colonne capillaire de 50 m addition du cyclohexane (70 %) : 38	
20	COOEt	H	H	H	44	—	—	56	60-40	79	34		
21	—	—	CH ₃	H	0	—	—	100	75-25	80	28		
22	COOH	H	H	H	67	—	—	33	70-30	79	62	saponification (70 %) en acide <i>trans</i> 72 identifié au stade ester éthylique CPV : colonne capillaire de 50 m addition du cyclohexane (70 %) : 38	
23	COCH ₃	H	H	H	28	—	—	72	70-30	77	40		
24	—	—	CH ₃	H	36	90-10	16-84 et 90-10	64	70-30	85	traces		
25	OH	H	H	H	77	—	—	23	60-40	88	50	saponification (70 %) en acide <i>trans</i> 72 identifié au stade ester éthylique CPV : colonne capillaire de 50 m addition du cyclohexane (70 %) : 38	
26	—	—	CH ₃	H	60	60-40	60-40	40	60-40	89	10		

On décarboxyle **34** en nitrile **35**: $E_{b11} = 78-82^\circ$, $n_D^{21} = 1,4474$, qui présente en CPV deux pics 60-40 % (transformables en 89-11 % après 15 h de reflux dans le toluène en présence d'hydruure de sodium). La saponification glycolique de **35** fournit 82 % d'acide huileux **36**.

Amide: $F = 154-155^\circ$ (éthanol-eau), ester de *p*-bromo phénacyle: $F = 93^\circ$ (éthanol). Ces dérivés sont identiques à ceux de l'acide méthyl-3 cyclohexane carboxylique *cis* préparé et purifié selon (70) par hydrogénation de l'acide *méta* toluïque.

La saponification glycolique du produit de cyclisation du méthyl-6 cyano-2 heptène-6 carbonitrile **13** fournit directement cet acide *cis* (82 %).

2° Par RMN.

Le *trans* cyano-2 octène-6 carbonitrile **12** cyclisé: $E_{b19} = 108-109^\circ$, $n_D^{21} = 1,4570$ présente en RMN un doublet à 1,22 ppm ($J = 6$ Hz) (3 H), un massif entre 1 et 2,5 ppm (9 H). Il y a absence totale des signaux du dinitrile CP **51**. Il se saponifie directement en acide *trans* **81a** ($F = 50^\circ$).

Les isomères cycliques provenant du céto-2 éthoxycarbonyl-3 octène-7 **17** après séparation en CPV, présentent en RMN:

pour le CH **59**: un triplet à 1,26 ppm ($J = 7$ Hz) (3 H), un massif entre 1,25 et 1,9 ppm (10 H), un singulet à 2,06 ppm (3 H), un quadruplet à 4,16 ppm ($J = 7$ Hz) (2 H).

Pour le CP **57**: un doublet à 0,9 ppm ($J = 7$ Hz) (3 H), un triplet à 1,26 ppm ($J = 7$ Hz) (3 H), deux singulets à 2,02 et 2,05 ppm (3 H), un massif entre 1,25 et 1,95 ppm (7 H), un quadruplet à 4,16 ppm (2 H).

Un plus grand étalement du spectre montre encore le dédoublement du premier doublet (CH_3) (différence de 1 Hz) dû probablement à la présence des deux isomères. CONIA (35) décrit un isomère (CH_3 et acétyle en *cis*) qui semble ici présent à environ 60 %.

La cyclisation du *trans* octène-6 nitrile **19** conduit (19 %) à un nitrile saturé dont l'analyse est bien celle d'un isomère: $E_{b14} = 78-80^\circ$, $n_D^{21} = 1,4489$.

Analyse $C_8H_{13}N$: Calc. %: C 77,99 H 10,64 N 11,37
Tr. : 77,76 10,68 11,53.

Son spectre IR (bande à $2\,250\text{ cm}^{-1}$) possède une allure proche d'une combinaison des spectres des nitriles CP **70a** et **70b**, on y note l'absence de bandes secondaires caractéristiques des deux nitriles CH **76a** et **76b**. La CPV ne nous a pas permis de différencier les quatre isomères, la RMN par contre permet de conclure à l'absence d'isomères CH grâce surtout à l'examen de la région des groupes CH_3 , car les nitriles CP **70a** et **70b** présentent (comme le produit de cyclisation) un triplet centré à 0,99 ppm ($J = 6,5$ Hz) (3 H) alors que les mélanges authentiques CH **76a** et **76b** sont constitués de deux doublets intercalés: 1,02 et 1,11 ppm (isomère *cis*), 1,08 et 1,16 ppm (isomère *trans*). Ces spectres nous fournissent aussi une valeur approximative de la proportion des épimères cyclopentaniques selon la valeur de l'intégration du multiplet C (tableau VI) centré à 2,8 ppm et attribuable au proton tertiaire en α du CN des seuls épimères *cis* (CP et CH). En effet, l'intégration de ce massif tend vers 1 (proton) quand on tend vers la forme *cis* pure. Le proton en α du CN des épimères *trans* se confond avec le massif B (champ plus fort). La valeur 0,34 de cette intégration conduit à penser qu'on a environ 34 % de forme *cis* pour 66 % de *trans* dans le nitrile de cyclisation.

La potasse glycolique à reflux le transforme (68 %) en acide éthyl-2 cyclopentane carboxylique *trans* **72** authentifié par son amide: $F = 142-143^\circ$ (benzène-pentane) seul et en mélange avec l'amide *trans* **71b**. Par contre, l'hydratation non équilibrante selon (59) donne un mélange ($F = 133-134^\circ$) d'amides *trans* **71b** et *cis* **71a**.

III. — Produits secondaires.

1° Méthyl-5 cyclohexyl-6 diéthoxycarbonyl-1,1 hexane **37**.

En distillant le produit de cyclisation du malonate **16** par $(t\text{BuO})_2$, on isole une fraction lourde, homogène en CPV (SE 30) qui représente un rendement de 70 %.

$E_{b0,15} = 143^\circ$, $n_D^{22,5^\circ} = 1,4576$.

IR: bande ester à $1\,730\text{ cm}^{-1}$.

RMN: $\delta = 0,92$ ppm (d) ($J = 6$ Hz) (3 H); $\delta = 3,25$ ppm (tr) ($J = 7$ Hz) (1 H); $\delta = 1,22$ et $4,13$ ppm (tr et qu) (6 et 4 H); massif étalé entre $\delta = 1$ et 2 ppm (20 H).

Analyse $C_{19}H_{34}O_4$: Calc. %: C 69,90 H 10,50
Tr. : 69,99 10,51.

2° Cyclohexyl-6 hexanol-1 **38**.

On isole, en fractionnant, le composé lourd du produit de cyclisation de **25** (70 %) : $E_{b15} = 155-158^\circ$, $n_D^{22} = 1,4696$.

IR: bandes à $3\,330$ et $1\,050\text{ cm}^{-1}$.

RMN: $\delta = 1$ à $1,9$ ppm; massif de 21 H; $\delta = 3,47$ ppm (tr) ($J = 5$ Hz) (2 H); $\delta = 3,95$ ppm (s) (1 H).

CCM: produit homogène ($R_F = 0,31$) après deux éluions sur silice PF (Merck) par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (80-20).

Phényl-urthane: $F = 72-73^\circ$ (pentane).

Analyse $C_{19}H_{29}O_2N$: Calc. %: C 75,20 H 9,63 N 4,62
Tr. : 75,41 9,84 4,83.

E. — Synthèse asymétrique.

Cyano-2 octène-6 oate de (—) menthyle *trans* **10**.

On prépare le cyanacétate de (—) menthyle en adaptant la méthode de BEECH et PIGGOTT (71) pour la synthèse du cyanacétate de *t*-butyle. Le chlorure brut de l'acide cyanacétique est condensé sur le (—) menthol ($F = 42^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -49^\circ$) dans l'éther en présence de *N*-diméthyl aniline. On isole et recristallise de l'éthanol 80 % d'aiguilles blanches: $F = 83-84^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ$ (72).

IR: bandes à $1\,730$ et $2\,260\text{ cm}^{-1}$.

Après alcoylation, le cyano-ester **10** obtenu (tableau II) a un pouvoir rotatoire spécifique: $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ$ (CHCl_3 , $c = 4,685$).

Sa saponification à 0°C dans l'alcool à 75 % permet d'isoler 65 % de (—) menthol ($F = 42^\circ$) et 68 % d'acide huileux:

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ$ (CHCl_3 , $c = 3,68$).

TABLEAU VI

Nitrile	Valeurs de l'intégration RMN (en protons)		
	Région A (0,87 à 1,16 ppm)	Région B (1,2 à 2,5 ppm)	Région C (2,6 à 3,2 ppm)
CP 70a	3	9	0,91
CP 70b	3	9,64	0,36
Cyclisé	3	9,55	0,34
CH 76a	3,24	9,25	0,60
CH 76b	3,31	9	0,44
CH <i>cis</i> (décarboxyl.) (*)	3,07	9,15	0,87

(*) Ce nitrile est issu de la décarboxylation (93 %) de l'acide méthyl-2 cyano-1 cyclohexane carboxylique ($F = 130-131^\circ$) préparé selon (4a), il est hydraté selon RADZIEWSKI en amide *cis* ($F = 154-155,5^\circ$).

Sel de S-benzyl isothiuronium: $F = 122-123^\circ$ (méthanol-eau) seul et en mélange avec celui de **28**.

Méthyl-2 cyano-1 cyclohexane carboxylate de (—) menthyle 94.

Le traitement de **10** par le peroxyde de benzoyle [0,6 mole/mole de **10**] dans le cyclohexane à reflux permet d'isoler 58 % de cyano-ester saturé: $E_{b,35} = 141^\circ$; $n_D^{22} = 1,4747$

$[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ (CHCl_3 , $c = 4,425$).

IR: bandes à 1 730 et 2 250 cm^{-1} .

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}$: Calc. %: C 74,71 H 10,23 N 4,59
Tr. : 74,87 10,18 4,61.

Acide méthyl-2 cyano-1 cyclohexane carboxylique actif 95.

On traite 11,9 g de **94** 26 h à 25°C par 3 équivalents de potasse 3 N dans l'éthanol à 75 %. On extrait 89 % de (—) menthol ($F = 40-41^\circ$) et 88 % de fraction acide cristallisée: $F = 130-131^\circ$ (benzène-pentane); $[\alpha]_D^{20} = +5,8$ (CHCl_3 , $c = 6,04$).

IR: bandes à 1 720 et 2 230 cm^{-1} .

Acide méthyl-2 cyclohexane carboxylique trans de cyclisation 97.

On décarboxyle (72 %) le cyano-acide **95** selon (4a) et saponifie le nitrile **96** obtenu par un excès de potasse glycolique 3 N (60 h à reflux); on isole 94 % d'acide: $F = 47-48^\circ$ (pentane); $[\alpha]_D^{20} = +16,7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 3,60$).

Méthyl-2 cyclohexyl méthanol trans de cyclisation 98.

On réduit **97** par LiAlH_4 dans l'éther et distille 69 % d'huile: $E_{b,22} = 98-99^\circ$; $n_D^{20,5} = 1,4597$; $[\alpha]_D^{20} = -8,85^\circ$ (CHCl_3 , $c = 3,2$).

IR: bande à 3 330 cm^{-1} .

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) M. JULIA et M. MAUMY, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 434.
- (2) M. JULIA, M. MAUMY et L. MION, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 2641.
- (3) M. JULIA et M. MAUMY, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 1603.
- (4 a) M. JULIA, J. M. SURZUR et L. KATZ, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 1109; — b) J. I. G. CADOGAN, D. H. HEY et S. H. ONG, *J. chem. Soc.*, 1965, p. 1932.
- (5 a) S. SARAI, S. SATO et S. SHIDA, *J. chem. Phys.*, 1960, **33**, 1277; — b) A. S. GORDON et R. R. SMITH, *J. phys. Chem.*, 1962, **66**, 521.
- (6) R. C. LAMB, P. W. AYERS et M. K. TONEY, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 3483.
- (7) C. WALLING et M. S. PEARSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 2262.
- (8) R. F. GARWOOD, C. S. SCOTT et B. C. L. WEEDON, *Chem. Comm.*, 1965, **7**, 14.
- (9) C. WALLING, J. H. COOLEY, A. A. PONARAS et E. J. RACAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 5361.
- (10) C. WALLING, *Free radicals in solutions*, J. Wiley et Sons Inc., New York, N.Y., 1957; — C. WALLING et E. S. HUYSER, *Organic Reactions*, J. Wiley et Sons Inc., New York, N.Y., 1963, **13**, 91.
- (11 a) P. DOSTERT, *Thèse*, Paris, 1965; — b) M. JULIA et P. DOSTERT, *C.R. Acad. Sci.*, 1964, **259**, 2872.
- (12) R. L. HUANG, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 1749.
- (13) R. F. BRIDGER et G. A. RUSSELL, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 3754.
- (14) J. I. G. CADOGAN, D. H. HEY et J. T. SHARP, *J. chem. Soc.*, 1966, **C**, p. 1743.
- (15 a) J. I. G. CADOGAN, D. H. HEY et S. H. ONG, *J. chem. Soc.*, 1965, p. 1939; — b) L. K. FREIDLIN, N. M. NAZAROVA et D. L. BADALOVA, *Neftekhimiya* **4**, 1964 839, (*Chem. Abstr.*, **62**, 11698 h); — c) N. I. SHUKIN et B. L. LEBEDEV, *Russian Chem. Rev.*, 1966, **35**, 448.
- (16 a) R. SRINIVASAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 2601 et 2604; — b) R. L. ALUMBAUGH, G. O. PRITCHARD et B. RICKBORN, *J. phys. Chem.*, 1965, **69**, 3225.
- (17 a) E. L. ELIEL, *Stereochemistry of carbon compounds*, McGraw-Hill, New York, 1962, p. 380; b) p. 68.
- (18) W. A. PRYOR, *Free radicals*, McGraw-Hill, New York, 1966, p. 33.
- (19) P. S. SKELL, D. L. TULEEN et P. D. READIO, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2849.
- (20 a) M. S. KHARASCH, J. KUDERNA et W. NUDENBERG, *J. org. Chem.*, 1954, **19**, 1283; — b) F. D. GREENE, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 4869; — c) D. F. DE TAR et C. WEIS, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 3045.
- (21) J. ORBAN, K. SCHAFFNER et O. JEGER, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 3033.
- (22) E. I. HEIBA et R. M. DESSAU, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, **89**, 2238.
- (23) J. MATHIEU et J. WEILL-RAYNAL, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 1211.
- (24) A. K. MACBETH, J. A. MILLS et D. H. SIMMONS, *J. chem. Soc.*, 1949, p. 1011.
- (25) V. PRELOG, *Helv. chim. Acta*, 1953, **36**, 308.
- (26) F. B. LAForge, N. GREEN et W. A. GERSDORFF, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 3707.
- (27) M. P. DREYFUS, *J. org. Chem.*, 1963, **28**, 3269.
- (28 a) O. RIOBE, *Ann. Chim.*, 1949, (12), **4**, 593; — b) L. GROMBIE et S. H. HARPER, *J. chem. Soc.*, 1950, p. 1707; — c) R. C. BRANDON, J. M. DERFER et C. E. BOOARD, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 2120; — C. L. STEVENS, B. CROSS et T. TODA, *J. org. Chem.*, 1963, **28**, 1283.
- (29) C. M. STEVENS et D. S. TARBELL, *J. org. Chem.*, 1954, **19**, 1996.
- (30) F. MARGUERY, *Bull. Soc. chim.*, 1905, p. 541.
- (31) D. T. JONES et G. TATTERSALL, *J. chem. Soc.*, 1904, p. 1693.
- (32) P. GAUBERT, R. P. LINSTAD et H. N. RYDON, *J. chem. Soc.*, 1937, p. 1971.
- (33) M. F. ANSELL et S. S. BROWN, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1788.
- (34) N. A. LE BEL, M. E. POST et J. J. WHANG, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 3759.
- (35) F. ROUESSAC, P. LE PERCHEG et J. M. CONIA, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 818.
- (36) G. B. BUTLER et G. D. PRICE, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 1092.
- (37) M. JULIA et F. LE GOFFIC, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1550.
- (38) F. BODROUX, *C.R. Acad. Sci.*, 1904, **138**, 93 et 700.
- (39) R. F. NYSTROM et W. C. BROWN, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 3738.
- (40) R. D. BOLENTSEV et V. G. BUKHAROV, *Khim. Sera Org. Soedin.*, 1957, p. 9 (*Chem. Abstr.*, 1961, **55**, 25907 i).
- (41) R. H. LOCK et K. REYNOLDS, Howards of Ilford Ltd, brevet anglais 735693.
- (42) J. W. MELLOR, *J. chem. Soc.*, 1901, p. 126.
- (43) E. HANSCHKE, *Ber.*, 1955, **88**, 1048.
- (44) C. J. MOREL et W. G. STOLL, *Helv. chim. Acta*, 1952, **35**, 2556.
- (45) H. G. COLMAN et W. H. PERKIN Jr, *J. chem. Soc.*, 1888, p. 185.
- (46) A. W. DOX et L. YODER, *J. amer. chem. Soc.*, 1921, **43**, 1368.
- (47) J. VON BRAUN, *Ber.*, 1907, **40**, 3943.
- (48 a) W. A. WIGHTMAN, *J. chem. Soc.*, 1926, p. 2541; — b) A. I. VOGEL, *J. chem. Soc.*, 1929, p. 1487.
- (49) C. C. PRICE, WING-YAO CHEN et R. J. CONVERY, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 2301.
- (50) K. ALDER et A. RICKERT, *Ber.*, 1939, **72**, 1983.
- (51) F. R. GOSS, C. K. INGOLD et J. C. THORPE, *J. chem. Soc.*, 1923, p. 3353.
- (52) E. KNOEVENAGEL, *Ber.*, 1898, **31**, 730.
- (53) R. YA. LEVINA, N. N. GODONIKOV et F. K. VELICHKO, *Zh. obshch. Khim.*, 1955, **25**, 2522. (*Chem. Abstr.*, 1956, **50**, 9430 b).
- (54) L. NICOLE et L. BERLINGUET, *Canad. J. of Chem.*, 1962, **40**, 358.
- (55) J. C. THORPE et G. A. R. KON, *Org. Syntheses*, J. Wiley et Sons, New York, 1941, Coll. **1**, p. 192.
- (56) F. H. CASE et E. E. REID, *J. amer. chem. Soc.*, 1928, **50**, 3064.
- (57) P. A. SMITH, D. R. BAER et S. N. EGE, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 4565.
- (58 a) M. JULIA et C. JAMES, *C.R. Acad. Sci.*, 1962, **255**, 959; — b) C. JAMES, *Thèse*, Paris, 1963.
- (59) B. RADZIEWSKI, *Ber.*, 1885, **18**, 355.
- (60) R. A. BOISSONNAS, *Helv. chim. Acta*, 1951, **34**, 874.
- (61) A. E. BRAUDE et O. H. WHEELER, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 329.
- (62) H. PINES et N. E. HOFFMANN, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 4417.
- (63 a) E. E. BLAISE et A. KOEHLER, *Bull. Soc. chim.*, 1910, p. 655; — b) J. KOSSANYI, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 722.
- (64) G. DARZENS, *C.R. Acad. Sci.*, 1910, **150**, 707.
- (65) P. F. CASALS, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 253.
- (66) A. I. SCOTT, *Interpretation of the UV spectra of natural products*, Pergamon Press, 1964, p. 62.
- (67) R. B. TURNER, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 878.
- (68) J. B. UMLAND et M. I. JEFRAIM, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 2788.

- (69) V. M. MICOVIC, *Bull. Soc. chim.*, Belgrade, 1949, **14**, 181 (*Chem. Abstr.*, 1952, **46**, 11.121 b).
 (70) D. S. NOYCE et R. J. NAYLE, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 127.
 (71) W. F. BEECH et H. A. PIGGOTT, *J. chem. Soc.*, 1955, p. 423.
 (72) W. A. PAVELITCH et R. W. TAFT, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 4935.
 (73) J. I. G. CADOGAN, M. GRUMBAUM, D. H. HEY, A. S. H. ONG et J. T. SHARP, *Chem. et Ind.*, 1968, p. 422.
 (74) N. O. BRACE, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 523; *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 2879 et 1967, **32**, 2711.
 (75) J. K. KOCHI et T. W. BETHEA, *J. org. Chem.*, 1968, **33**, 75.

- (76) J. F. GARST, P. W. AYERS et R. C. LAMB, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 4260.
 (77) R. C. LAMB, P. W. AYERS, M. K. TONEY et J. F. GARST, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 4260.
 (78) H. PINES, N. C. SIH et D. B. ROSENFELD, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, p. 2255.
 (79) EL. A. I. HEIBA et R. M. DESSAU, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 1589 et 1967, **89**, 3772.
 (80) a) R. DULOU, Y. CHRÉTIEN-BESSIÈRE et H. DESALBRES, *C.R. Acad. Sci.*, 1964, **258**, 603; — b) J. MEINWALD et R. A. SCHNEIDER, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 5218.
 (81) G. QUINCKERT, B. WEGEMUND et E. BLANKE, *Tetrahedron Letters*, 1962, p. 221.

N° 419. — Cyclisation radicalaire.

XI (*). — Discussion du mécanisme des cyclisations de radicaux δ -éthyléniques.

Équilibration de radicaux cyclaniques (**),

par Marc JULIA et Michel MAUMY.

(E.N.S.C.P., 11, rue Pierre-et-Marie-Curie, Paris, 5^e.)

(Manuscrit reçu le 20.12.68.)

Les cyclisations du titre fournissent des proportions d'isomères cyclohexaniques d'autant plus importantes que le radical éthylénique est plus substitué par des groupes stabilisants (mémoire précédent), que la température est plus élevée et que le solvant est moins bon donneur d'hydrogène.

Ces résultats sont interprétés par une cyclisation rapide vers un radical cyclopentyl-méthylique qui, si certaines conditions sont satisfaites, se réarrange en radical cyclohexanique, isomère plus stable.

Dans le mémoire précédent, il a été montré que la taille du cycle (CH et CP) obtenu par cyclisation des radicaux libres δ - ϵ -éthyléniques (E $\cdot$) dépendait fortement de la nature des groupements stabilisants (X et Y) du radical et des substituants (R₁ et R₂) de la double liaison, c'est-à-dire de la structure de la molécule éthylénique E.

I. — Étude des facteurs expérimentaux de la cyclisation.

Nous avons également désiré recueillir des renseignements quant à l'influence des divers facteurs expérimentaux (température, solvant, initiateur) sur l'orientation de la cyclisation radicalaire. Ce travail a fait l'objet d'une communication préliminaire (29).

A. — Influence de la température.

La décomposition thermique d'un peroxyde initiateur impose généralement aux conditions opératoires le choix d'une gamme de température assez étroite dans laquelle son temps de demi-vie est appréciable (quelques heures). Nous avons pourtant comparé les cyclisations du cyano-2 heptène-6 oate d'éthyle **7** (***) initiées par le peroxyde de ditertiobutyle dans le cyclohexane à 140 °C ($t_{1/2} \sim 3$ h) et à 81 °C ($t_{1/2} \sim 2\,000$ h) pour cette dernière expérience, nous avons suivi en CPV l'état d'avancement de la réaction (tableau I).

(*) X: *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 2415.

(**) Ce mémoire représente une partie de la thèse de Doctorat d'Etat ès sciences physiques soutenues par Michel MAUMY le 20.12.1967 et enregistrée au CNRS sous le n° AO 1883.

(***) Les numérotations de ce mémoire sont celles du mémoire précédent.

TABLEAU I

Température °C	% 7 réagi	CH % 49	CP % 47
140	100 après 20 h	86	14
81	8 — 24 h	60	40
81	29 — 54 h	60	40
81	39 — 82 h	60	40
81	53 — 130 h	60	40

On utilise un équivalent de (t-BuO)₂.

On constate que l'abaissement de la température a entraîné l'apparition d'une plus grande proportion de cyano ester cyclopentanique (CP) dans le produit de la réaction; on constate aussi que les proportions des mélanges formés ne varient pas au cours de la réaction, d'ailleurs les produits isolés, soumis au même traitement se sont montrés stables.

Pour étudier ce phénomène dans une gamme de température plus étendue nous avons utilisé un autre mode d'initiation: l'irradiation UV avec une lampe à vapeur de mercure, de solutions de cyano-ester **7** en présence d'une cétone dont l'état triplet du carbonyle est capable d'initier la cyclisation. Le phénomène d'arrachement d'hydrogène par l'état triplet des cétones ($n \rightarrow \pi^*$) a déjà été très étudié (1) et la ressemblance énergétique (~ 104 kcal) entre le triplet de la benzophénone et le radical tertio-butoxy a été démontrée (2). D. ELAD a obtenu de bons résultats en additionnant divers composés sur les doubles liaisons avec cette technique (3).

Du tableau II ressort très nettement la très forte influence de la température sur le rapport CP/CH obtenu. Quels que soient les couples de cétone initiateur et de solvant choisis,

TABLEAU II

Solvant	Température °C	Initiateur	CH % 49	CP % 47
Décaline	- 70	$h\nu$ acétone (1)	50	50
	25	—	65	35
	105	—	71	29
	- 70	$h\nu$ (Ph) ₂ C = O (2)	50	50
	30	—	71	29
	150	—	89	11
Me-2 cyclohexane : 2	- 70	$h\nu$ acétone (1)	20	80
Isopentane : 1	22	—	50	50
	40	—	59	41
Cyclohexane	35	$h\nu$ acétone (1)	61	39
	65	—	74	26
	77	$h\nu$ (Ph) ₂ C = O (2)	63	37
n-octane	- 40	$h\nu$ (Ph) ₂ C = O (2)	51	49
	50	—	63	37
	125	—	75	25

Concentration initiale de **7** : $3 \cdot 10^{-2}$ mole/l.

(1) Concentration initiale d'acétone : 0,55 mole/l.

(2) Concentration initiale de benzophénone : $6 \cdot 10^{-2}$ mole/l.

l'abaissement de la température favorise toujours la formation du composé cyclopentanique (CP). On constate qu'en agissant sur les conditions opératoires, on peut à volonté orienter la cyclisation vers un produit CP à 80 % ou CH à 90 %.

Remarquons que la cyclisation du cyano-2 heptène-6 oate d'éthyle **7** n'est pas la seule sensible à ce considérable effet de température, nous avons vérifié qu'avec le cyano-2 heptène-6 carbonitrile **11** on obtenait une variation du rapport CP/CH tout à fait comparable.

B. — Influence du solvant.

Il a déjà été montré au laboratoire (4), lors de l'étude de la cyclisation du bromo-2 heptène-6 carbonitrile dans le cyclohexane, que le radical libre cyclohexyle issu du solvant intervient directement dans la propagation de la chaîne de réaction. Dès le début de cette étude, l'emploi d'un solvant (S — H) comportant des atomes d'hydrogène disponibles s'est révélé indispensable à la cyclisation radicalaire car le chauffage d'un mélange de cyano-2 octène-6 oate d'éthyle *trans* (**8**) et de peroxyde de benzoyle en absence de solvant n'aboutit qu'à la résinification du mélange.

Avec ce même cyano-ester **8** on a comparé deux solvants (benzène et cyclohexane) qui possèdent des pouvoirs donateurs d'hydrogène très différents et constaté que

toutes choses égales d'ailleurs (température de 81 °C; concentrations initiales de $2,5 \cdot 10^{-2}$ mole/l en cyano-ester **8** et de $6 \cdot 10^{-3}$ mole/l en peroxyde de benzoyle) seul le solvant bon donneur d'hydrogène (cyclohexane) permet une cyclisation convenable (conversion de 100 % et rendement de 86 % en produit cyclisé). Dans le benzène on ne peut dépasser une conversion de 60 % et un rendement de 20 %.

La variation de la concentration initiale de cyano-ester **8** a également été étudiée; il est apparu que le choix d'une assez grande dilution s'imposait de manière à réduire la réaction compétitive de polymérisation; ainsi, dans le cyclohexane, le rendement croît de 40 % pour 166 g/l à 74 % pour des concentrations allant de 50 à 10 g/l et atteint un maximum de 88 % pour 5 g/l.

Le tableau III indique l'influence du solvant de réaction (S — H) sur la taille du cycle obtenu par fermeture du cyano-ester **7**. Dans la limite des erreurs d'expérience, les hydrocarbures saturés normaux ou cycliques fournissent le même rapport CP/CH. Le toluène et le xylène, solvants bons donateurs d'hydrogène, conduisent (bien qu'avec de plus faibles taux de conversion) à la prédominance très nette du dérivé CP. La simple adjonction de 10 % de cumène (très bon donneur d'hydrogène) au cyclohexane fait croître la proportion de CP de 67 à 78 %.

Dans les solvants polaires (éthanol, isopropanol, acétonitrile, chlorobenzène) et dans les solvants très bons donateurs d'hydrogène (tétraline, cumène pur) nous n'avons pas obtenu de résultats significatifs car d'autres réactions deviennent prépondérantes.

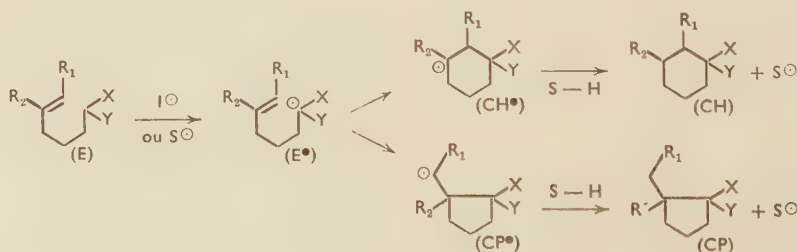


Fig. 1.

TABLEAU III

Influence de la nature du solvant sur la taille du cycle.

Solvant (a)	% 7 réagi après 6 h 30 d'irradiation	CH % 49	CP % 47
<i>n</i> -hexane	90	34	66
<i>n</i> -octane	100	37	63
Cyclohexane	100	33	67
Méthyl cyclohexane	100	35	65
Isopentane	95	32	68
Toluène (b)	44	10	90
Xylène	25	20	80
Cyclohexane (90 %) + cumène (10 %)	100	22	78
Benzène	traces	traces	traces

(a) Expériences réalisées à 11 °C; concentrations initiales : $3,75 \cdot 10^{-2}$ mole/l en **7** et 0,113 mole/l en benzophénone.

(b) Avec le toluène on isole une importante quantité de dibenzyle : F = 50-52° (doublement du radical benzyle).

TABLEAU IV

Influence de l'initiateur sur la taille du cycle.

Initiateur	Mode d'initiation	Température °C	% réagi en 5 h	CH % 49	CP % 47
Peroxyde de benzoyle	Δ	81	—	86	14
Peroxyde de <i>t</i> -butyle	Δ	81	—	60	40
Peroxyde d'acétyle	Δ	81	—	73	27
Benzophénone	$h\nu$	77	100	63	37
Benzophénone	$h\nu$	15	75	46	54
Acétone	$h\nu$	15	60	55	45
Acétophénone	$h\nu$	15	89	39	61
Propiophénone	$h\nu$	15	80	47	53
Benzaldéhyde	$h\nu$	15	86	37	63
Aucun	$h\nu$	15	traces	traces	traces

Solvant : cyclohexane.

Concentration initiale de cyano-ester **7** $3,75 \cdot 10^{-2}$ mole/l.Concentration initiale d'initiateur : $7,5 \cdot 10^{-2}$ mole/l.

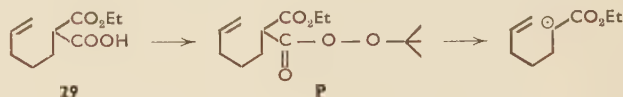
C. — Influence de l'initiateur.

Dans le tableau IV nous avons réuni les résultats de cyclisations du cyano-2 heptène-6 oate d'éthyle **7** réalisées à l'aide de la décomposition thermique de quelques peroxydes et de la photoinitiation par divers carbonyles cétoniques. On remarque qu'un changement d'initiateur entraîne toujours une variation du rapport CP/CH. Les états triplets du fluorène et du phénanthrène sont incapables d'initier la cyclisation.

D. — Cyclisation d'un radical monosubstitué.

Nous avons voulu vérifier que cet effet considérable des conditions expérimentales (température, solvant) sur le rapport CP/CH, étudié jusque-là sur le cyano-2 heptène-6 oate d'éthyle **7**, était encore observable sur un radical monosubstitué (en α d'un ester par exemple). Comme l'irradiation UV en présence d'une cétone initiateur s'est toujours montrée jusqu'ici incapable de créer le radical en α d'un seul groupement activateur (aux températures usuelles tout au moins), nous avons dû utiliser un mode de formation de ces radicaux tout à fait différent. Pour être sûr d'avoir un carbone radicalaire à l'endroit voulu, nous avons préparé le perester de tertiobutyle de l'acide-ester **29** selon la méthode générale de BARTLETT et RÜCHARDT (5)

et étudié la décomposition thermique de ce perester (*P*) en solution diluée dans plusieurs solvants et à plusieurs températures.



Nous avons isolé les esters cycliques CP (méthyl-2 éthoxycarbonyl-1 cyclopentane) et CH (éthoxycarbonyl cyclohexane) déjà obtenus lors de la cyclisation directe de l'heptène-6 oate d'éthyle **20**. Les résultats de ces thermolyses sont résumés dans le tableau V. L'essai 2, effectué dans les mêmes conditions de température, de solvant et de concentration que la cyclisation classique directe (mémoire précédent) de l'ester éthylénique **20** nous conduit (dans la limite des erreurs d'expérience) au même rapport CP/CH = 58/42 malgré la différence fondamentale du mode de formation du radical libre.

Le rapport CP/CH, comme pour les radicaux libres disubstitués, varie en fonction de la température et de la nature du solvant. La formation de l'isomère CP est favorisée à basse température (comparaison des essais 1 et 2).

La nature du donneur d'hydrogène dans l'essai 3 (dans le benzène) est à étudier.

TABLEAU V

Essai	Solvant	Température °C	Temps de décompos. (h)	Rdt % cyclisé	% relatifs	
					CP % 79 (a)	CH % 92
1	cyclohexane	81	70	50	88	12
2	cyclohexane	140	3,30	35	58	42
3	benzène	81	100	25	90	10
4	toluène (b)	110	100	30	81	19

(a) Les rapports de CP : *trans/cis* sont toujours voisins de 60/40.

(b) On isole par chromatographie une importante fraction de dibenzyle ($F = 50-52^\circ$).

II.—Discussion.

Il est apparu comme difficile d'arriver à une explication satisfaisante des résultats expérimentaux sans envisager la possibilité, pour l'étape de cyclisation proprement dite : $E^\bullet \rightarrow CP^\bullet$ ou $E^\bullet \rightarrow CH^\bullet$ d'être réversible.

Il avait pourtant été montré (6, 7, 8, 9) que cette réversibilité est impossible dans le cas où $X = Y = H$ (fig. 2 a et 3). Un exemple de réversibilité a été signalé (10, 11) : les radicaux bornyl-2 (fig. 2 b, A) et isocamphyle (C) sont en partie interconvertible à 285 °C mais non à 138 °C. L'énergie d'activation de ces fissions (fig. 2 c) semble élevée (12). On sait d'autre part que les radicaux cycloalcoylméthyles ne s'ouvrent guère que dans des cas où le cycle est très tendu (fig. 2 d et e) (13).

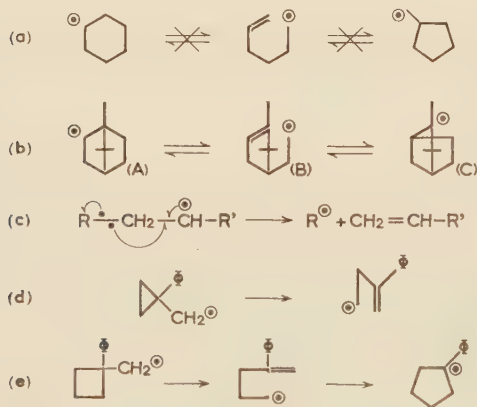


Fig. 2.

Dans le cas des radicaux $E^\bullet$ substitués par des groupes X et Y stabilisateurs par résonance qui seraient les « produits » de la fission envisagée, celle-ci doit être plus facile, mais pas énormément plus facile. La stabilisation apportée à un radical par une double liaison ou un phényle a été récemment évaluée bien au-dessous des valeurs précédemment admises (14, 15). L'étude du sens de l'addition radicalaire sur les doubles liaisons substituées par divers groupes (16, 17, 18) de même que les « mobilités » des hydrogènes en α (19, 20, 21) indique que l'effet d'un carbonyle est bien inférieur. Il a été évalué récemment à 4 kcal au plus (22). Un deuxième facteur favorisant aussi la fission agit dans les radicaux $CP^\bullet$: les groupes X et Y sont en effet éclipsés avec les substituants du carbone voisin. Dans les radicaux isomères $CH^\bullet$ les conformations gauches évitent ces éclipses et même dans le cas d'un dérivé disubstitué où l'un des groupes X ou Y est néces-

sairement axial, l'interaction 1-3 diaxiale doit être bien amoindrie par la flexibilité du carbone radicalaire. Cette flexibilité est toutefois limitée par la tension I de BROWN qu'éprouverait le radical plan en C_3 [signalée par AYERS (23)].

Enfin la tension du cycle cyclopentanique ajoute son effet, ce qui permet raisonnablement de considérer $CP^\bullet$ comme moins stable que son isomère $CH^\bullet$. On sait d'ailleurs que, même sans substituants, le radical cyclohexyle se forme 34 fois plus vite que le radical cyclopentyl-méthyle (24) à partir des peroxydes d'acyles correspondants.

Si on compare le cas de la cyclisation du radical hexène-5 yle-1 et des radicaux $E^\bullet$ ($X = CN$, $Y = COOEt$) on voit que la stabilisation de l'état initial et la déstabilisation du produit (au moins du cyclopentanique) conduit à envisager la réversibilité de l'étape de cyclisation; nous avons donc créé de façon non ambiguë les radicaux cyclopentaniques IIa ($CP^\bullet$) et cyclohexaniques IIIa ($CH^\bullet$) (fig. 3) dans les conditions mêmes de la cyclisation du radical éthylénique Ia ($E^\bullet$).

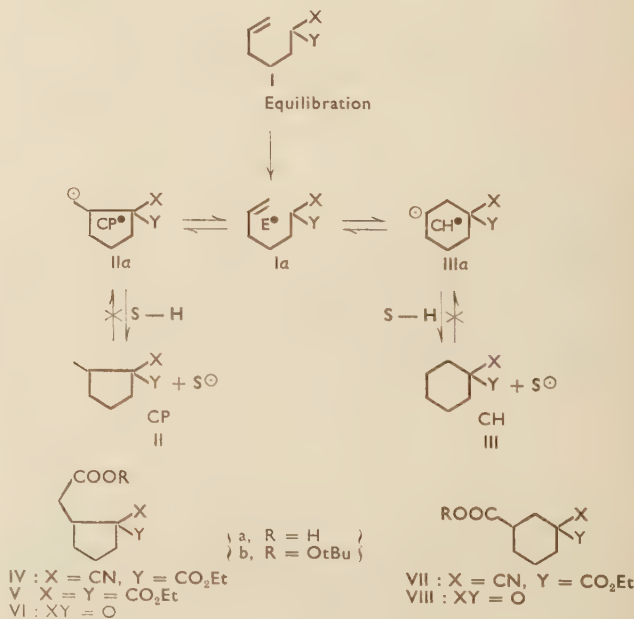
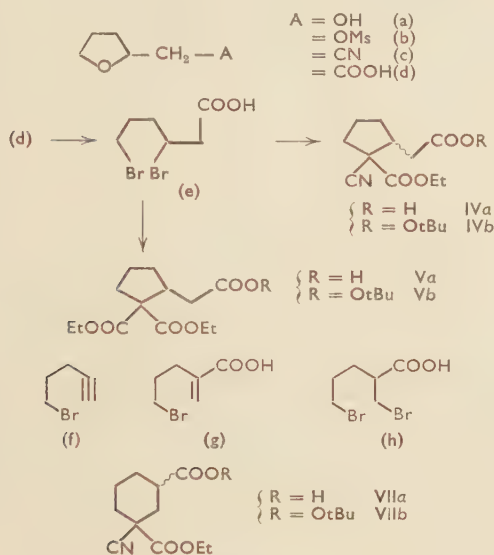


Fig. 3.

Pour cela, nous avons condensé l'acide dibromo-3-6 hexanoïque (e) (fig. 4) avec le cyanacétate d'éthyle pour obtenir les deux isomères de l'acide cyano-2 éthoxycar-

bonyl-2 cyclopentyl acétique (IVa) ou avec le malonate d'éthyle pour obtenir l'acide diéthoxycarbonyl-2 cyclopentyl acétique (Va). D'une manière analogue, l'acide bromo-5 bromométhyl-2 pentanoïque (i) a conduit à l'acide cyano-3 éthoxycarbonyl-3 cyclohexane carboxylique VIIa. On a préparé les peresters de tertio-butyle de chacun de ces acides selon la méthode générale de BARTLETT et RÜCHARDT (5) en faisant réagir l'hydroperoxyde de tertio-butyle et la pyridine sur les chlorures d'acide dans un solvant. Chaque perester a été soumis, en solution, à la réaction classique de thermolyse homolytique concertée (5) qui est devenue une méthode moderne de choix pour engendrer de manière non ambiguë et dans des conditions relativement douces un radical libre déterminé.



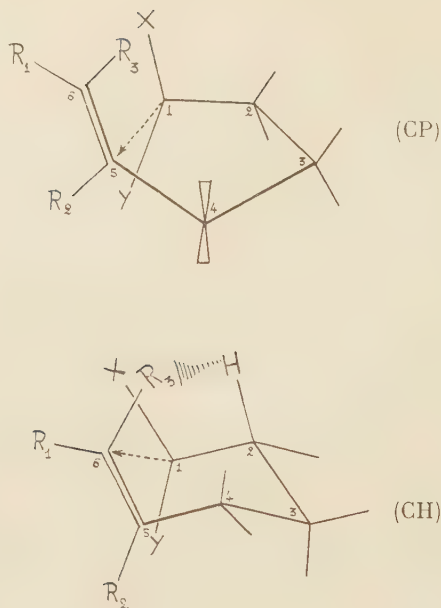


Fig. 5.

Quand on substitue la double liaison par un groupement méthyle sur l'atome de carbone n° 6 (*trans*), on a observé, dans la plupart des cas (mémoire précédent) une diminution du rapport CP/CH par rapport au cas de la double liaison vinylique terminale. Quand on a effectué la substitution identique sur l'atome n° 5 seule alors la structure isomère CH a pu être engendrée. L'effet de ces substitutions, plus défavorables aux états (CP) qu'aux états (CH), apparaît bien quand elles ont lieu sur le carbone n° 5 et un peu moins nettement quand elles ont lieu sur le carbone n° 6.

On peut aussi s'expliquer beaucoup mieux les résultats antérieurs (28), notamment le fait que le cyano-ester ($R_1 = R_3 = \text{CH}_3$ et $R_2 = \text{H}$), ne fournisse, avec un faible rendement, que le dérivé cyclopentanique (l'interaction 2-6 dans l'état de transition (CH) devient réhibitoire); on s'explique aussi l'abaissement considérable du rendement de la cyclisation (en CH) par introduction d'un seul groupement méthyle sur l'atome n° 2 et l'impossibilité totale de cette cyclisation par la double substitution de cet atome n° 2 par deux méthyles: dans ce cas, il vient s'ajouter à l'état de transition (CP) de très fortes éclipses entre les substituants des atomes successifs n°s 5, 1, 2, ce qui explique qu'on n'observe plus de cyclisation du tout.

Conclusion.

Il semble donc que la cyclisation d'un radical libre δ - ϵ -éthylénique soit une réaction sous *contrôle cinétique* favorisant CP mais que l'équilibration $\text{IIa} \rightleftharpoons \text{Ia} \rightleftharpoons \text{IIIa}$ peut la transformer en réaction *thermodynamiquement contrôlée* favorisant CH si certains facteurs favorables opèrent: température élevée, groupes X et Y stabilisant le radical ouvert, faible pouvoir donneur d'hydrogène du solvant.

On pourra, dans certains cas, en faisant varier ces facteurs, orienter à volonté la cyclisation vers la formation des dérivés cyclopentaniques ou cyclohexaniques.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les abréviations et la numérotation des composés de ce mémoire sont toujours conformes à celles du mémoire X précédent.

I. — Essais de cyclisation.

Dans les essais de cyclisation par irradiation UV, on utilise une lampe « Hanau Q 81 » à vapeur de mercure haute pression, en quartz, de 70 Watts.

Deux techniques sont utilisées:

1° Tableaux III et IV: 200 mg du cyano-ester **7** et l'initiateur sont dissouts dans 30 cm³ de solvant dans un tube en « Pyrex » de 50 cm³, on dégaze la solution par un balayage d'azote et immerge les tubes dans un bac d'eau à température constante, chaque tube est situé à équidistance (3 cm) de la lampe plongeuse.

2° Tableau II: pour chaque essai, on opère sur 1 g de **7** dans 450 cm³ de solvant. La lampe plonge directement dans le réacteur et l'agitation est réalisée par un violent passage d'azote. La température est imposée par un bain extérieur.

Après l'irradiation, on distille le solvant. Quand on emploie la benzophénone le benzopinacol formé cristallise aisément du produit de réaction, on peut ainsi en séparer la majeure partie. On chromatographie sommairement les produits bruts sur gel de silice en éluant au pentane, pour retenir les produits hydroxylés de photoréduction et distille les cyano-esters. On évalue les proportions d'isomères CH et CP en CPV sur colonne de LAC 2 R-446 à 175 °C étalonnée avec les échantillons authentiques CH **49** et CP **47**.

II. — Carbéthoxy-2 perheptène-6 oate de *t*-butyle (P).

On ajoute goutte à goutte à 25 °C sous azote, 3,85 g de chlorure d'oxalyle sur un mélange de 5 g d'hémi-ester **29** dans 50 cm³ de benzène. On porte 2 h à 50 °C sous agitation et 1 h encore à 50 °C en balayant la solution par un passage d'azote sec. On chasse le solvant sous vide et recueille 5 g de chlorure d'acide brut. On le dissout dans 50 cm³ de benzène et ajoute à 0 °C 5 cm³ de pyridine puis goutte à goutte 5 cm³ d'hydroperoxyde de *tert*-butyle. On note un fort précipité, laisse encore 2 h à 0 °C et extrait selon BARTLETT (5) 3,2 g d'huile brute qu'on chromatographie sur 15 g de silice en éluant à l'éther de pétrole. On isole 2,8 g de perester huileux (P) (41 %).

CCM: produit homogène ($R_F = 0,36$) après deux éluations sur silice HF (Merck) par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5).

IR: 1 640, 3 080 et 910 cm⁻¹ (vinyne), 1 740 cm⁻¹ (ester), 1 780 cm⁻¹ (perester), 1 360 et 1 390 cm⁻¹ (*tert*butyle).

Décomposition: Les expériences du tableau V ont été réalisées sur des fractions de 500 mg de perester (P), on a adopté une concentration de 5.10⁻² mole/l du solvant choisi. Après le chauffage indiqué, on chasse le solvant et distille dans un tube à boules la fraction: $E_{b20} = 80-90^\circ$ (bain d'huile), qu'on étudie en CPV (TCEP, 110 °C) en y recherchant les esters CH **92**, CP *trans* **79a** et *cis* **79b** et éthylénique **20**.

III. — Peresters cyclaniques.

Acide dibromo 3-6 hexanoïque (e).

On le prépare selon PELIZZONI et JOMMI (30): l'alcool tétrahydrofurfurylique (a) est transformé (fig. 4) en son mésylate (b) par traitement au chlorure de l'acide méthanesulfonique dans la pyridine à 0 °C (85 %). Le mésylate brut (0,82 mole) et 48 g de NaCN sont dissouts dans 95 cm³ de DMF et 250 cm³ d'eau avec 1 g d'IK et portés 10 h à 95 °C, on distille sous vide le maximum de solvant, filtre le précipité, le lave au chloroforme, extrait au chloroforme et distille 60 g: $E_{b12} = 60-105^\circ$ de tétrahydrofurfuryl acétonitrile (c) qu'on saponifie directement dans l'alcool à 80 % en présence de 4 équivalents de potasse. On extrait 35 g d'acide tétrahydrofurfuryl acétique (d) visqueux, homogène en CCM (silice).

$E_{b15} = 145^\circ$, $n_D^{20} = 1,4590$ la littérature (31) indique: $E_{b11} = 140-145^\circ$, $n_D^{20} = 1,4589$. On dissout 12,8 g d'acide (d) dans 100 cm³ d'acide bromhydrique à 48 % et 50 cm³ d'acide acétique, on porte 7 h à 100 °C. On distille alors les solvants sous vide, reprend à l'éther, lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium, on recueille 18,90 g (64 %) de dibromo-acide (e) homogène en CCM (silice).

IR: 1 710 cm⁻¹ (carbonyle), spectre caractéristique d'un acide saturé.

Acide (cyano-2 éthoxycarbonyl-2 cyclopentyl) acétique IVa.

Sur un mélange agité de 21,83 g (8.10⁻² mole) de dibromo-acide (e) et de 55 cm³ d'éthanol absolu on ajoute en 20 mn à 25 °C

une solution de 1,84 g (8.10^{-2} at/g) de sodium dans 75 cm³ d'éthanol, de manière à faire le sel de sodium. On verse alors en 40 mn sur le mélange à reflux une solution de 10,2 g (9.10^{-2} mole) de cyanacétate d'éthyle sodé deux fois (4,14 g de sodium) dans 150 cm³ d'éthanol. On porte encore 3 h à reflux, distille le maximum d'alcool sous vide, reprend à l'eau et épuise la fraction neutre à l'éther. Une acidification (HCl 4 N) permet d'extraire et de distiller 6,10 g d'huile: $Eb_{0,2} = 140-160^\circ$.

Ce produit est chromatographié sur colonne de silice (75 g) en éluant au mélange pentane-éther (60-40). On récupère 5,75 g d'huile (32 %).

$Eb_{0,08} = 128-130^\circ$.

CCM: silice PF Merck, on distingue 2 tâches: $R_F = 0,34$ et $0,40$ (éluant: benzène: 45-acide acétique: 4-méthanol: 2). IR: 2 250 cm⁻¹ (nitrile), 1 720 et 1 740 cm⁻¹ (carbonyles), spectre caractéristique d'un cyano-ester acide saturé.

RMN: (CCl₄) le groupement méthyle de l'ester éthylique présente un triplet dédoublé (2 épimères) centrés à 1,24 et 1,32 ppm ($J = 7$ Hz).

Sel de S-benzyl isothiuronium:

Analyse C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N ₃ S:	Calc. %:	C 58,30	H 6,44	N 10,74
	Tr.:	58,48	6,25	10,69.

(Cyano-2 éthoxycarbonyl-2 cyclopentyl) peracétate de *t*-butyle IVb.

On prépare le chlorure de l'acide IVa à partir de 3,2 g ($1,43.10^{-2}$ mole) dans 20 cm³ de benzène. On ajoute un excès (1,6 cm³) de chlorure d'oxalyle goutte à goutte en 15 mn sous azote, on porte 2 h à 50 °C, puis envoie un courant d'azote sec dans la solution à 50 °C pendant 1 h. On chasse le benzène sous vide et isole 3,36 g ($1,38.10^{-2}$ mole) de chlorure d'acide brut. On prépare le perester IVb selon BARTLETT (5) en ajoutant goutte à goutte en 30 mn, 5 g d'hydroperoxyde de *tert*-butyle préparé selon MILAS et SURGENOR (32) sur le chlorure d'acide et 5 cm³ de pyridine dans 25 cm³ de benzène à — 5 °C. On laisse 2 h à 0 °C puis extrait classiquement (5). On évapore le solvant à froid sous pression réduite et chromatographie l'huile brute sur colonne de silice pour éliminer l'excès d'hydroperoxyde (éluant: pentane-éther: 95-5). On recueille 2,36 g d'huile incolore (56 %) qu'on dose par iodométrie selon BARTLETT (5) à 92,5 % en perester.

IR: 1 780 cm⁻¹ (perester), 1 745 cm⁻¹ (ester), 2 250 cm⁻¹ (nitrile), 1 365 et 1 395 cm⁻¹ (*t*-butyle).

Décomposition du perester IVb.

Les conditions expérimentales sont précisées au tableau VI, les essais ont été effectués sur des prises de 1,5 g de IVb. Après distillation du solvant, vérification de la décomposition par iodométrie, on distille au tube à boucle la fraction: $Eb_{45} = 135-145^\circ$ qu'on étudie en CPV sur plusieurs colonnes (LAC 446, PEGS, Carbowax, à 175 °C). La colonne de LAC est étalonnée avec les deux authentiques cyano-esters et permet d'évaluer leurs proportions respectives dans le mélange de décomposition. De plus, on a pu séparer le cyano-ester cyclohexanique réarrangé 49 par chromatographie préparative sur plaque de silice PF Merck, du produit réactionnel de l'essai I. Le mélange éluant choisi est le cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5), après 4 éluations successives on a obtenu 49 pur à 93 % (CPV) on a pu superposer son spectre IR à celui de l'authentique CH 49 du mémoire précédent.

Acide (diéthoxycarbonyl-2-2 cyclopentyl) acétique Va.

On le prépare par la même méthode que l'acide IVa à partir du dibromo-acide (e) et du malonate d'éthyle. Partant de 15 g ($5,48.10^{-2}$ mole) de (e) on peut finalement fractionner 6,21 g (41 %) d'acide-malonate Va très visqueux:

$Eb_{0,17} = 147-150^\circ$, $n_D^{21,6^\circ} = 1,462$ 1.

CCM: (silice), produit homogène.

IR: 1 720-1 760 cm⁻¹: double bande carbonyle.

Amide selon (33): $F = 86-87^\circ$ (benzène-pentane).

Analyse C ₁₃ H ₂₁ O ₅ N:	Calc. %:	C 57,55	H 7,80	N 5,16
	Tr.:	57,34	7,73	5,22.

Sel de S-benzyl isothiuronium: $F = 108-110^\circ$ (méthanol-eau).

Acide (dicarboxy-2-2 cyclopentyl) acétique.

On l'obtient aisément en saponifiant Va par 4 équivalents de potasse alcoolique en 2 h de reflux et recueille 82 % de triacide cristallisé.

$F = 167-169^\circ$ (décomp.) (acétone-pentane).

Analyse C ₉ H ₁₂ O ₆ :	Calc. %:	C 50,00	H 5,60
	Tr.:	50,15	5,84.

(Diéthoxycarbonyl-2-2 cyclopentyl) peracétate de *t*-butyle Vb.

On le prépare exactement comme on a préparé IVb, à partir de Va et recueille 2 g (50 %) de perester brut dosé à 82 % par iodométrie, homogène en CCM (silice).

IR: 1 745 cm⁻¹ (ester), 1 780 cm⁻¹ (perester), 1 360 et 1 390 cm⁻¹ (*t*-butyle).

Décomposition de Vb: l'opération résumée au tableau VI (essai 5) permet de distiller 70 % de malonates (925 mg), fraction étudiée en CPV (colonnes de LAC 446, Versamid, PEGS, Carbowax) sur lesquelles le malonate cyclopentanique CP 53 représente 83 % et le CH réarrangé 55 seulement 17 %. On exalte chacun par l'authentique correspondant.

Acide bromo-5 bromométhyl-2 pentanoïque (h).

On prépare 21,6 g (27 %) de bromo-1 pentyne-4 (f): $Eb_{100} = 85^\circ$, $n_D^{22} = 1,478$ 8 selon (34) par action de PBr₃ sur le pentyne-4 ol-1 dans la pyridine. La carboxylation du bromo-1 pentyne-4 d'après (35) par traitement du bromure dans le mélange éthanol-acide acétique-eau, à 70 °C par le nickel carbonyle permet de distiller l'acide (g): 7 g (25 %): $Eb_{0,05} = 80-83^\circ$, $n_D^{24} = 1,502$ 5.

CCM: Silice GF Merck, produit homogène, $R_F = 0,61$ (benzène: 45, acide acétique: 4, méthanol: 2).

IR: 1 620 et 1 700 cm⁻¹ (éthylénique et carbonyle conjugué).

Comme (35) on isole une fraction neutre (25 %) constituée par l'ester éthylique de (g): $Eb_{20} = 118-122^\circ$.

On dissout 5,60 g d'acide éthylénique (g) dans 80 cm³ d'acide acétique et on sature par un courant d'acide bromhydrique sec. On laisse 24 h à 25°, distille toute la fraction volatile sous 20 mm, reprend à l'éther, lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. On obtient 8 g (~ 100 %) d'acide bromo-5 bromométhyl-2 pentanoïque (h): $n_D^{22} = 1,514$ 6.

Analyse C ₆ H ₁₀ O ₂ Br ₂ :	Calc. %:	Br 58,4
	Tr.:	58,6.

CCM: (silice GF Merck), produit homogène, $R_F = 0,55$ (benzène: 45, acide acétique: 4, méthanol: 2).

Acide cyano-3 éthoxycarbonyl-3 cyclohexane carboxylique VIIa.

On prépare cet acide selon la technique utilisée pour IVa à partir de 6 g de dibromo-acide (h) et de 2,83 g de cyanacétate d'éthyle dans l'alcool absolu. On peut distiller 1,540 g (33 %) d'huile incolore homogène en CCM (silice):

$Eb_{0,08} = 160-163^\circ$, $n_D^{23,8} = 1,471$ 0.

IR: 2 250 cm⁻¹ (nitrile), 1 720 et 1 750 cm⁻¹ (carbonyles), allure caractéristique d'acide saturé.

Sel de S-benzyl isothiuronium: $F = 125-127^\circ$ (méthanol-eau).

Analyse C ₁₃ H ₂₅ O ₄ N ₃ S:	Calc. %:	C 58,30	H 6,44	N 10,74
	Tr.:	58,47	6,38	10,59.

Cyano-3 éthoxycarbonyl-3 cyclohexane percarboxylate de *t*-butyle VIIb.

On prépare ce perester par la méthode précédemment utilisée. Partant de 1 g d'acide VIIa on obtient après chromatographie sur silice 800 mg (59 %) d'huile brute dosée à 85 % en perester par iodométrie.

IR: 1 745 et 1 780 cm⁻¹ (carbonyles), 1 360 et 1 390 cm⁻¹ (*t*-butyle), 2250 cm⁻¹ (nitrile).

Décomposition: (essai 6 du tableau VI): après thermolyse, on distille au tube à boucle 168 mg (35 %): $Eb_{10} = \sim 140-150^\circ$ (bain d'huile) de cyano-esters qu'on étudie en CPV (colonne LAC 446 à 175 °C); on évalue les isomères CH 49 à 85 % et CP 47 à 15 %.

Nous remercions bien vivement les nombreux collègues avec qui ces questions ont été discutées et particulièrement les Professeurs de TAR, BARTLETT et LE BEL pour leurs suggestions.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) a) N. C. YANG et D. D. H. YANG, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 2913; — b) G. S. HAMMOND, W. P. BAKER et W. W. MOORE, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 2795.
- (2) a) C. WALLING et M. J. GIBIAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 3902 et 1965, **87**, 3361, et références citées; — b) A. PADWA, *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 3465.

- (3) D. ELAD et J. ROKACH, *J. org. chem.* 1964, **29**, 1855 et 1965, **30**, 3361; *J. chem. Soc.*, 1965, p. 800.
- (4) a) M. JULIA et P. DOSTERT, *C.R. Acad. Sci.*, 1964, **259**, 2872; — b) P. DOSTERT, *Thèse*, Paris, 1965.
- (5) a) P. D. BARTLETT et R. H. HIATT, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 1398; — b) P. D. BARTLETT et C. RÜCHARDT, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 1756; — c) C. RÜCHARDT, *Fortschritte der chemischen Forschung*, 1966, **6**, 251.
- (6) R. C. LAMB, P. W. AYERS et M. K. TONEY, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 3483.
- (7) C. WALLING et M. S. PEARSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 2262.
- (8) R. F. GARWOOD, C. J. SCOTT et B. C. L. WEEDON, *Chem. Comm.*, 1965, **1**, 14.
- (9) a) J. F. GARST, P. W. AYERS et R. C. LAMB, *J. amer. Soc.*, 1966, **88**, 4260; — b) R. C. LAMB, P. W. AYERS, M. K. TONEY et J. F. GARST, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 4260.
- (10) J. A. BERSON, C. J. OLSEN et J. S. WALIA, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 3337.
- (11) J. A. BERSON et C. J. OLSEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, p. 3178.
- (12) a) E. W. R. STEACIE, *Atomic and free radical reactions*, Reinhold Publ. Corp. N. Y., 1954, 2^e édition, vol. 2, chap. VI; — b) J. B. CALVERT et W. C. SLEPPY, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 1544; c) J. A. KERR et A. F. TROTMAN-DICKENSON, *J. chem. Soc.*, 1960, p. 1602.
- (13) J. W. WILT, L. L. MARAVETZ et J. F. ZAWADZKI, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 3018.
- (14) R. WALSH, D. M. GOLDEN et S. W. BENSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 650.
- (15) R. WALSH et S. W. BENSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 4570.
- (16) R. L. HUANG, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 1749.
- (17) R. L. HUANG, H. H. LEE et LAI-YOONG-WANG, *J. chem. Soc.*, 1965, p. 6730.
- (18) J. I. G. CADOGAN et I. H. SADLER, *J. chem. Soc.*, B, 1966, p. 1191.
- (19) K. SCHWETLICK et R. SPITZ, *J. prackt. Chem.*, 1965, **30**, 218.
- (20) J. I. G. CADOGAN, D. H. HEY et J. T. SHARP, *J. chem. Soc.*, B, 1966, p. 933 et C, p. 1743.
- (21) R. F. BRIDGER et G. A. RUSSELL, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, p. 3754.
- (22) S. W. BENSON, K. W. EGGER, D. M. GOLDEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 468.
- (23) P. W. AYERS, *Thèse*, University of Georgia, 1966, p. 46 et références citées.
- (24) H. HART et D. WYMAN, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 4891.
- (25) *Expériences de M. L. MION.*
- (26) *Expériences de M. H. MAGDELENAT.*
- (27) B. CAPON et C. W. REES, *Annual Reports*, 1964, **61**, 261.
- (28) M. JULIA, J. M. SURZUR et L. KATZ, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 1109.
- (29) M. JULIA et M. MAUMY, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 1603.
- (30) F. PELIZZONI et G. JOMMI, *Ann. Chim. (Rome)*, 1959, **49**, 1461.
- (31) P. M. FREARSON, D. G. HARDY et E. S. STERN, *J. chem. Soc.*, 1960, p. 2105.
- (32) N. A. MILAS et D. M. SURGENOR, *J. amer. chem. Soc.*, 1946, **68**, 205.
- (33) R. A. BOISSONNAS, *Helv. Chim. Acta*, 1951, **34**, 874.
- (34) G. EGLINTON et M. C. WHITING, *J. chem. Soc.*, 1950, p. 3650.
- (35) E. R. H. JONES, T. Y. SHEN et M. C. WHITING, *J. chem. Soc.*, 1951, p. 763.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

« *Emploi en synthèse organique de complexes organo-métalliques
des groupes IB, IIIB et VIII.* »

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 17 janvier 1968.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

MARC ZAMANSKY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN ROCHE.

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1969)
Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7.

